Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé du Québec

Rapport – Septembre 1999
(CETS 99-5 RF)

BRACHYTHÉRAPIE ET CANCER DE LA PROSTATE

Rapport présenté au

Ministre de la Recherche, de la Science et de la Technologie du Québec

Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec

Toute information sur ce rapport ou sur tout autre rapport produit par le *Conseil d'évaluation des technologies de la santé* peut être obtenu en communiquant avec la permanence de l'organisme :

Conseil d'évaluation des technologies de la santé
201, boulevard Crémazie est, Bureau 1.03
Montréal (Québec) H2M 1L2

Téléphone : (514) 873-2563
Télécopieur : (514) 873-1369
Courrier électronique : cets@msss.gouv.qc.ca
Adresse Web : http://www.msss.gouv.qc.ca/cets/

Dépôt légal	-	Bibliothèque nationale du Québec, 1999
	-	Bibliothèque nationale du Canada
ISBN		2-550-34888-5

Comment citer ce document :

Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec. Brachythérapie et cancer de la prostate. (CETS 99-5 RF). Montréal: CETS, 1999, ix- 29 p.

Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec

LE MANDAT

Promouvoir et supporter l'évaluation des technologies de la santé, en diffuser les résultats et favoriser leur utilisation dans les décisions de tous les intervenants impliqués dans la diffusion de ces technologies.

Conseiller le ministre sur les questions concernant l'introduction, la diffusion et l'utilisation des technologies de la santé et, à cette fin, fournir des avis fondés sur l'évaluation de leur efficacité, sécurité, coût, leurs impacts sur le système de santé ainsi que leurs implications économiques, éthiques et sociales.

LES MEMBRES DU CONSEIL

Renaldo N. Battista, MD
Épidémiologiste

Roger Jacob
Ingénieur biomédical

Denise Leclerc
Pharmacienne

Jean-Marie Moutquin, MD
Gynéco-obstétricien

Suzanne Nootens
Juriste

Guy Rocher
Sociologue

Le Conseil est normalement formé de douze membres et est donc en attente de nomination de six nouveaux membres par le Conseil des ministres du Gouvernement du Québec

DIRECTEUR

Jean-Marie R. Lance

BRACHYTHÉRAPIE ET CANCER DE LA PROSTATE

Le cancer de la prostate constitue un problème de santé important en Amérique du Nord, bien que des données récentes indiquent une tendance à la baisse. En effet, la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate s'améliore ainsi que les méthodes d'intervention comme l'observation sous surveillance de la tumeur, la prostatectomie radicale ou la radiothérapie externe. Toutefois, ces deux dernières thérapies entraînent l'une et l'autre des effets secondaires importants, en particulier l'incontinence et l'impuissance.

C'est dans ce contexte que plusieurs cliniciens suggèrent de recourir à la brachythérapie ou thérapie interstitielle; elle désigne l'irradiation à des fins thérapeutiques d'une tumeur au moyen de sources implantées localement, par opposition à la radiothérapie externe dans laquelle la source de radiation est située à l'extérieur du corps du patient.

Dans ce contexte et suite à une requête du Centre hospitalier universitaire de Québec, le *Conseil d'évaluation des technologies de la santé (CETS)* a décidé de produire ce rapport d'évaluation. Il a pour objectif de résumer ce que la pratique de la brachythérapie a produit comme effets souhaités et indésirables et de les comparer à ceux des autres options existantes; il discute aussi brièvement des questions de coût et de rapport coût-efficacité; enfin, il conclut sur le statut de l'application de cette technologie dans la pratique courante.

En conclusion, la faiblesse des données disponibles fait qu'on ne peut démontrer que la brachythérapie est supérieure sur le plan de l'efficacité aux autres traitements existants ou présente un meilleur rapport coût-efficacité. Toutefois, les effets secondaires, en particulier l'impuissance, surviendraient beaucoup moins souvent avec la brachythérapie. Cette technologie reste donc « expérimentale » en attendant que des données rigoureuses confirment son efficacité, en particulier pour les hommes atteints d'un cancer de la prostate de stade précoce, localisé, bien différencié et présentant un faible taux d'APS avant le traitement.

En diffusant cet avis, le *CETS* souhaite apporter le meilleur éclairage possible aux décideurs concernés par cette problématique à différents niveaux du réseau de la santé et des services sociaux du Québec.

Renaldo N. Battista
Président

105-06663/

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate constitue un problème de santé important tant au Québec qu'au Canada et aux États-Unis, bien que des données récentes indiquent une tendance à la baisse. Des chercheurs suggèrent que cette diminution pourrait s'expliquer par une meilleure prise en charge des patients atteints du cancer de la prostate ou par une amélioration des méthodes de traitement. Pour les adénomes localisés à la prostate elle-même, on fait habituellement appel à l'observation sous surveillance, à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie externe. Toutefois, ces deux dernières thérapies entrainent l'une et l'autre des effets secondaires importants, en particulier l'incontinence et l'impuissance.

C'est dans ce contexte que plusieurs cliniciens suggèrent de recourir à la brachythérapie ou thérapie interstitielle; elle désigne l'irradiation à des fins thérapeutiques d'une tumeur au moyen de sources radioactives (telles l'iode 125, le palladium 103 et l'iridium 192) implantées localement, par opposition à la radiothérapie externe dans laquelle la source de radiation est située à l'extérieur du corps du patient. Les implants, introduits localement, offrent l'avantage théorique de concentrer l'irradiation sur le tissu cible, diminuant ainsi la dispersion des rayons dans les tissus environnants, ce qui cause moins de dommages aux tissus non cancéreux.

La brachythérapie date des années 70, mais à cette époque, l'implantation des grains radioactifs se faisait à main libre, ce qui eut des répercussions négatives sur son efficacité et son adoption. Au milieu des années 80, elle reprit de la faveur en raison des percées dans le domaine des techniques d'imagerie (échographie transrectale et tomodensitométrie) et de l'amélioration des algorithmes pour le calcul de la dosimétrie. De plus, les nouvelles orientations dans la prestation des services de santé favorisent davantage des techniques comme la brachythérapie qui minimise le recours à l'hospitalisation ou l'utilisation régulière de ressources de radiothérapie lourde. Enfin, pour les hommes de plus en plus nombreux, en raison de leur espérance de vie accrue, à être atteints du cancer de la prostate, la brachythérapie, qui est proposée pour le traitement des cancers de stade précoce, semble minimiser certains effets secondaires et améliorer la qualité de leur vie.

Le présent rapport a pour objectif de résumer ce que la pratique de la brachythérapie a produit comme effets souhaités et indésirables et les comparer à ceux des autres options existantes ; il discute aussi brièvement des questions de coût et de rapport coût-efficacité; enfin, il conclut sur le statut de l'application de cette technologie dans la pratique courante.

Efficacité de la brachythérapie : les preuves

L'évaluation de l'efficacité est basée sur l'examen de 33 articles publiés entre 1972 et 1999, qui ont été d'abord classés selon la force de la preuve et selon la présence ou non d'informations sur les concentrations d'APS (antigène prostatique spécique) avant et après le traitement. Aucune des études revues n'a été réalisée avec un devis d'essai clinique randomisé; trois seulement sont des études comparatives avec l'information appropriée sur l'APS et toutes les autres rapportent des séries de cas. De plus, il faut souligner que, dans ces études, les caractéristiques des patients et les définitions des résultats cliniques varient grandement.

La plupart des études emploient souvent aussi comme critère de succès clinique un certain type d'absence d'échec biologique, fondé sur les mesures biochimiques d'APS. Bien que ces indicateurs soient intéressants et faciles d'utilisation,

ils ne peuvent pas remplacer le principal résultat thérapeutique, à savoir l'état de progression de la maladie (non-récidive, présence de métastases ou décès causé par le cancer de la prostate).

En résumé, même si deux des trois études comparatives suggèrent que la brachythérapie pourrait avoir des résultats supérieurs à la prostatectomie radicale en termes de non-progression de l'APS à sept ans ou de survie sans récidive, leurs faiblesses méthodologique les rendent non concluantes. De plus, la troisième étude comparative ne trouve aucune différence significative pour les patients à faible risque, ce qui s'applique aussi pour la comparaison avec la radiothérapie externe. Les séries de niveau 5 indiquent que, si on retient comme critère l'absence d'échec biologique ou le taux de biopsie négative, la brachythérapie semble avoir une certaine efficacité. Toutefois, bien que ces résultats suggèrent que certains types de patients bien définis pourraient davantage bénéficier de cette technique, ils sont actuellement insuffisants pour se prononcer définitivement.

Effets secondaires de la brachythérapie

Les données sur les complications sont aussi affaiblies par un manque de comparabilité en raison du peu de détails sur les définitions des différentes complications. Toutefois, en se basant sur les rapports publiés, il appert que les effets secondaires de la brachythérapie sont en grande partie locaux et tendent à disparaître spontanément. Les séries de cas publiées semblent indiquer que les taux d'impuissance après traitement sont plus faibles chez les hommes traités par brachythérapie que chez les hommes traités chirurgicalement. Les taux d'incontinence rapportés ne sont pas plus élevés que ceux des hommes traités chirurgicalement et même plus faibles chez les patients ne présentant pas d'antécédents de résection transurétrale de la prostate.

Aspects économiques

On ne dispose d'aucune donnée canadienne ou québécoise sur la brachythérapie. Les rares données provenant des États-Unis semblent indiquer que des variations importantes dans le choix et la prise en charge des patients caractérisent toujours les centres de traitement. Quant aux ressources humaines ou financières employées pour la pratique de la brachythérapie, il n'existe que des données extrêmement limitées. Certaines analyses ou affirmations de centres de traitement incitent à appuyer l'argument que la brachythérapie présente un coût moyen moins élevé que celui de la radiothérapie externe ou de la prostatectomie radicale ou encore qu'elle pourrait libérer des ressources de radiothérapie externe pour d'autres usages. La prudence reste de mise cependant, compte tenu que ces données sont partielles ou même contraires; de plus, leur faible qualité fait qu'il est impossible de tirer des conclusions définitives sur le rapport coût-efficacité de la brachythérapie.

Conclusions

Sur la base des résultats des trois études comparatives et de l'ensemble des séries de cas publiées, il est impossible de démontrer que la brachythérapie est supérieure sur le plan de l'efficacité aux autres traitements existants. En outre, on ne peut pas non plus exclure la possibilité que la brachythérapie soit moins efficace. Toutefois, selon ces études, les effets secondaires, en particulier l'impuissance, surviennent beaucoup moins souvent avec la brachythérapie qu'avec l'intervention chirurgicale ou la radiothérapie externe. Aucune donnée sur le rapport coût-efficacité de la brachythérapie n'a pu être repérée qui justifie l'affirmation des promoteurs de la brachythérapie, à savoir que cette forme de traitement présente un meilleur rapport coût-efficacité que la radiothérapie externe.

La brachythérapie n'est donc pas encore une méthode de traitement établie du cancer de la prostate. L'absence de preuves directes de son efficacité comparativement à celle de l'attente sous observation, de l'intervention chirurgicale ou de la radiothérapie externe place la brachythérapie dans la catégorie des thérapies expérimentales.

Il existe néanmoins un certain accord sur le fait que la brachythérapie peut se révéler plus avantageuse chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate de stade précoce, localisé, bien différencié et présentant un faible taux d'APS avant le traitement. La brachythérapie pourrait également être employée avec succès comme renforcement à la radiothérapie externe cement à la radiothérapie externe administrée à doses modérées pour des cancers localisés de stades avancés. On ne dispose cependant pas de résultats à long terme sur ces différentes utilisations de la brachythérapie et il faudra mener des essais comparatifs randomisés pour en confirmer l'utilité, établir son efficacité relative et délimiter le rôle précis que peut jouer la brachythérapie dans le traitement du cancer de la prostate.

L'évaluation du rôle de la brachythérapie dans le traitement du cancer de la prostate requiert également une évaluation des milieux et des coûts qui y sont associés comparativement à la chirurgie et à la radiothérapie externe.

REMERCIEMENTS

Ce rapport a été préparé à la demande du *Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec* par monsieur Matthew Hodge, MDCM, Ph.D. en épidémiologie, collaborateur du *Conseil*. Nous lui exprimons toute notre reconnaissance pour le travail accompli. Il faut souligner également la contribution importante de monsieur Jean-Marie R. Lance, économiste et directeur du *Conseil*, dans la révision de ce document.

Le *Conseil* tient aussi à remercier vivement les lecteurs externes pour leurs nombreux commentaires, qui ont contribué à améliorer la qualité de ce rapport :

Armen Garo Aprikian	Urologue, professeur adjoint, Département d'urologie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) ;
Véronique Benk	Radiologiste, Département de radio-oncologie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) ;
Fred Saad	Urologue, Département d'urologie-oncologie, Centre hospitalier universitaire de Montréal, professeur agrégé de clinique, Département de chirurgie, Université de Montréal, Montréal (Québec) ;
Padraig Warde	Radiologiste, Department of Radiation Oncology, GU Oncology Site Group Leader, Princess Margaret Hospital et professeur adjoint, Inter-Departmental Division of Oncology, University of Toronto, Toronto (Ontario).

Enfin, le *Conseil* exprime sa reconnaissance envers monsieur Marc-André Thibodeau, bibliotechnicien, et monsieur Pierre Vincent, bibliothécaire, pour leur support bibliographique, et madame Maria-Edith Jacques, secrétaire, pour la mise en page finale du document.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ I

REMERCIEMENTS V

TABLE DES MATIÈRES VII

LISTE DES TABLEAUX IX

INTRODUCTION 1

DESCRIPTION DE LA BRACHYTHÉRAPIE 2

ÉVOLUTION DES SYSTÈMES DE SANTÉ ET BRACHYTHÉRAPIE 2

EFFICACITÉ DE LA BRACHYTHÉRAPIE : LES PREUVES 3

DONNÉES SUR LES EFFETS SECONDAIRES DE LA BRACHYTHÉRAPIE 6

ORGANISATION DES SERVICES DE BRACHYTHÉRAPIE ET RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ 7

CONCLUSIONS 9

RÉFÉRENCES 25

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : RÉPARTITION DES ÉTUDES PUBLIÉES SUR LA BRACHYTHÉRAPIE SELON LE NIVEAU DE PREUVE 4

TABLEAU 2 : DONNÉES DÉTAILLÉES SUR L'EFFICACITÉ DE LA BRACHYTHÉRAPIE 11

TABLEAU 3 : DONNÉES SUR LES COMPLICATIONS DE LA BRACHYTHÉRAPIE 21

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate constitue un problème majeur pour la santé des hommes au Québec. Il prend de plus en plus d'importance en raison de l'allongement de leur espérance de vie et du recours accru aux tests de dosage sérique de l'antigène prostatique spécifique (APS) permettant le dépistage d'un cancer qui autrement n'aurait été détecté qu'à l'autopsie. Le dosage de l'APS, encouragé par les partisans d'un dépistage précoce, sert de plus en plus comme test de dépistage du cancer de la prostate chez les hommes en santé. En août 1995, *le Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec (CETS)* publiait un rapport d'évaluation des avantages, des effets sur la santé et des coûts du dépistage du cancer de la prostate et concluait que les gains sur le plan de la santé que pourrait apporter le dépistage de masse au moyen de l'APS chez la population masculine ne pouvaient au mieux qu'être incertains et, s'il y en avait, qu'ils étaient trop faibles pour justifier l'existence d'un tel programme de dépistage [10].

Ce rapport indiquait également que la mortalité normalisée selon l'âge et due au cancer de la prostate avait augmenté d'environ 1 % par année entre 1970 et 1990 et que l'incidence de ce cancer avait connu une hausse de 1,5 % par année de 1984 à 1990. Toutefois, la situation change : d'après une étude récente menée par des chercheurs québécois [31], de façon globale, les taux normalisés selon l'âge ont diminué, au Québec, de 23 % entre 1991 et 1997 (soit de 33,1 à 25,4 par 100 000 années-personnes) et, au Canada, de 9,6 % entre 1991 et 1996 (de 31,2 à 28,2). D'autres données canadiennes préliminaires pour l'année 1999 confirment cette tendance à la baisse [22], une situation qui s'apparente à celle observée aux États-Unis. Selon les chercheurs québécois, ce phénomène résulterait d'une meilleure prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate ou de l'amélioration des méthodes de traitement. Comme la diminution des taux de mortalité s'est manifestée relativement peu de temps après l'instauration à large échelle du dépistage au moyen de l'APS, « il est peu probable que le dépistage puisse avoir contribué de façon importante, jusqu'à présent, à cette baisse [31] ».

Quatre-vingt-quinze pour cent des cancers de la prostate sont des adénocarcinomes dont on peut classer l'aspect histologique selon le score de Gleason. Les scores de Gleason varient de 2 à 10, cette valeur augmentant à mesure que la différenciation des cellules tumorales diminue, et sont en corrélation avec la survie. La majorité des cancers de la prostate sont limités à la glande prostatique au moment du diagnostic. Le traitement du cancer de la prostate localisé fait habituellement appel à l'intervention chirurgicale (c.-à-d. prostatectomie radicale), à la radiothérapie externe ou à l'observation sous surveillance de la tumeur. L'intervention chirurgicale et la radiothérapie externe entraînent l'une et l'autre des effets secondaires importants, en particulier l'incontinence et l'impuissance. C'est dans ce contexte que la brachythérapie, une forme particulière de radiothérapie, constitue une option thérapeutique intéressante.

Le rapport de 1995, qui souligne la rareté des essais cliniques randomisés comparant l'intervention chirurgicale à la radiothérapie, a étudié les taux de létalité et a conclu que la différence du taux de létalité entre le traitement chirurgical et le traitement non chirurgical était de moins de 1 % [10, 61]. Il serait particulièrement intéressant de faire une comparaison directe entre la brachythérapie et l'intervention chirurgicale ou la radiothérapie. Néanmoins, en dépit de l'absence de telles études comparatives, il est possible de résumer ce que la pratique de la brachythérapie a produit comme effets souhaités et indésirables et de les comparer à ceux des autres

options existantes. C'est l'objectif que poursuit ce bref rapport, qui discutera aussi des questions de coût et de rapport coût-efficacité et conclura sur le statut de l'application de cette technologie dans la pratique courante.

DESCRIPTION DE LA BRACHYTHÉRAPIE

La brachythérapie ou thérapie interstitielle désigne l'irradiation à des fins thérapeutiques d'une tumeur au moyen de sources radioactives implantées localement, par opposition à la radiothérapie externe dans laquelle la source de radiation est située à l'extérieur du corps du patient. Les implants, introduits localement, offrent l'avantage théorique de concentrer l'irradiation sur le tissu cible, diminuant ainsi la dispersion des rayons dans les tissus environnants, ce qui cause moins de dommages aux tissus non cancéreux. La technique permet donc de délivrer des doses plus élevées de radiations à la prostate que celles qu'on pourrait administrer par radiothérapie externe. On dispose maintenant, en plus des « grains » d'iode 125 (^{125}I ou I-125) utilisés à l'origine, d'autres isotopes tels que le palladium 103, l'iridium 192 et l'or 198. De plus, certains chercheurs ont publié les résultats d'études portant sur la brachythérapie complétée par la radiothérapie externe.

À l'origine, la technique de la brachythérapie faisait appel à des grains d'iode 125 implantés manuellement par voie rétropubienne, habituellement au moment de l'exérèse ganglionnaire pelvienne [63]. Au cours de cette intervention, le médecin « ensemençait » littéralement la prostate en implantant manuellement le matériau radioactif dans la glande, sans pouvoir être guidé par une technique d'imagerie. On considérait initialement que cette technique originale à main libre constituait un immense progrès par rapport à la radiothérapie externe, mais la publication de séries de cas datant des années 70 faisait état de taux élevés de récidive locale du cancer. Ce traitement, jamais adopté sur une grande échelle, perdit de sa popularité au début des années 80 [42].

Au milieu des années 80, deux facteurs d'ordre technique ont ravivé l'intérêt à l'égard de la brachythérapie. Le premier touchait l'implantation de la source radioactive, qu'on améliorait en introduisant les grains dans la prostate à l'aide d'aiguilles guidées par échographie transrectale (ETR) [20]. Le fait de pouvoir obtenir de l'information en temps réel et en trois dimensions sur le volume de la prostate et la localisation de la tumeur augmente la probabilité que l'irradiation délivrée par ces substances se concentre au maximum sur l'endroit de la tumeur. Le deuxième facteur a été l'amélioration des algorithmes utilisés pour mesurer le volume de la prostate et planifier le traitement, dans le but de normaliser la dosimétrie des radiations et d'améliorer l'administration des doses projetées à l'emplacement désiré.

Les percées effectuées dans le domaine des techniques d'imagerie, en particulier l'échographie transrectale, et le fait de pouvoir recourir facilement à la tomodensitométrie ont non seulement eu un effet sur le plan technique mais ont relégué aux oubliettes les approches chirurgicales requises pour une implantation manuelle des sources radioactives. Puisque de nos jours la détermination des stades du cancer de la prostate se base de moins en moins sur l'exérèse chirurgicale, cette technique d'implantation à main libre exigerait que le malade subisse une intervention chirurgicale effractive pour simplement implanter les grains radioactifs. La tomodensitométrie, en plus d'être utilisée pour la stadification non chirurgicale du cancer, sert également à vérifier l'implantation des grains radioactifs.

ÉVOLUTION DES SYSTÈMES DE SANTÉ ET BRACHYTHÉRAPIE

La brachythérapie n'est donc pas tant une nouvelle technologie qu'une procédure technique

qui, lors de son introduction, a été peu utilisée en raison de sa faible efficacité. Le nouvel essor donné à cette méthode de traitement ne résulte pas de changements apportés à la technique elle-même, mais plutôt des percées effectuées dans les domaines auxiliaires de l'imagerie et de la planification du traitement. En outre, son retour à une position privilégiée est favorisé par les changements qui affectent en profondeur la prestation des soins de santé et les caractéristiques démographiques de la population.

La radiothérapie externe et la chirurgie de la prostate nécessitent toutes deux une infrastructure importante. Dans le cas de la radiothérapie externe, en plus de disposer de l'équipement lourd approprié, l'établissement hospitalier doit mettre en place une structure permettant de recevoir les patients sur une base quotidienne ou hebdomadaire, souvent pour une période s'étalant sur des semaines ou des mois. On note que la littérature médicale en langue anglaise sur la brachythérapie provient surtout des centres américains. Un grand nombre d'auteurs font état du nombre nettement réduit de visites à l'hôpital associé à la brachythérapie comparativement à la radiothérapie externe. Une fois qu'on a implanté les grains radioactifs aux patients, aucune infrastructure médicale spécifique n'est requise puisque ces derniers n'ont pas besoin de venir à l'hôpital quotidiennement ou hebdomadairement pour un traitement de radiothérapie externe. La littérature à cet effet regorge d'affirmations vagues non vérifiées sur le bon rapport coût-efficacité de la brachythérapie.

Le facteur démographique exerce une influence par l'accroissement rapide du nombre d'hommes plus âgés et par le diagnostic plus fréquent du cancer de la prostate dans cette population sur la base du dosage sérique de l'APS. Par exemple, depuis 1990, le nombre de tests d'APS a décuplé au Québec. Cette situation, particulièrement lorsque le test est utilisé chez les hommes asymptomatiques, risque de faire glisser la répartition des stades du cancer de la prostate vers des stades moins évolués, ce qui alimentera la demande pour le traitement de cancers de stades précoces.

Il est particulièrement important, chez cette population composée essentiellement d'hommes en bonne santé, de recourir à des traitements moins effractifs ne nécessitant que quelques visites chez le médecin ou à l'hôpital. Ces types de traitement permettent aux hommes de continuer à travailler et à vivre normalement en étant médicalisés de façon minimale. Cette approche permet aux systèmes de soins de santé de fournir des soins présentant un meilleur rapport coût-efficacité. En outre, ces hommes essentiellement en bonne santé sont vraisemblablement peu enclins à accepter des traitements provoquant des effets secondaires importants. Par conséquent, la brachythérapie suscite de nouveau l'intérêt, en partie pour des raisons d'ordre technique, mais plus important encore, pour des raisons moins reliées à son efficacité qu'aux établissements de soins y ayant recours et à la population de patients en bénéficiant.

EFFICACITÉ DE LA BRACHYTHÉRAPIE : LES PREUVES

Bien que les études sur la brachythérapie soient de plus en plus abondantes, elles se distinguent par une importante variation des critères d'admissibilité des patients, de la définition des résultats et de la période de suivi. Même si on a parlé de la brachythérapie pour la première fois en 1913 [34], la première série importante de cas n'a paru qu'en 1972. Trente-trois articles publiés entre 1972 et 1999 ont été passés en revue pour ce projet. Ils ont été repérés essentiellement à l'aide de la banque Medline et des bibliographies des articles identifiés. Dans le but d'évaluer la littérature non seulement sur le plan de la quantité, mais aussi de la qualité, nous présentons au tableau 1 une typologie des niveaux de preuve et

Tableau 1 : Répartition des études publiées sur la brachythérapie selon le niveau de preuve

Force de la preuve	Description de l'étude	Nombre d'études repérées
Élevée – Niveau 1	ECR avec information sur les concentrations d'APS avant et après le traitement	0
Niveau 2	ECR sans information sur les concentrations d'APS	0
Niveau 3	Étude comparative avec information sur les concentrations d'APS avant et après le traitement	3
Niveau 4	Étude comparative sans information sur les concentrations d'APS	0
Niveau 5	Série de cas avec information sur les concentrations d'APS avant et après le traitement	17
Faible – Niveau 6	Série de cas sans information sur les concentrations d'APS	13

ECR = essai comparatif randomisé

le nombre d'articles se classant dans chaque catégorie.

L'importance de l'information sur l'APS dans la classification reflète le nombre croissant d'études valables démontrant que les concentrations d'APS avant et après le traitement sont le plus important facteur de prédiction du résultat clinique. En se fondant sur cette prémisse, des chercheurs ont publié deux revues, d'abord en 1997 [53] et puis une mise à jour de ce premier article en 1998 [54], en limitant les études retenues à celles qui présentaient les concentrations d'APS avant et après le traitement. Pour la revue effectuée en 1998, ils n'ont trouvé que huit articles répondant à ces critères; dans quatre études, on avait utilisé seulement la brachythérapie et dans les quatre autres, des traitements combinant la brachythérapie et la radiothérapie externe. Ils ont noté, pour la revue de 1997, que seulement cinq des trente articles sur la brachythérapie répondaient à ces critères. Bien que ces articles constituent les meilleures données existantes, ils n'obtiennent que la cote de niveau 5. Notre propre revue des études tient compte d'articles plus récents et applique des critères de sélection moins stricts.

On n'a trouvé aucune étude randomisée comparant la brachythérapie à d'autres traitements. Le littérature de langue anglaise porte presque exclusivement sur des séries de cas présentant des données de niveau 5 et 6. La recherche des résumés d'articles pertinents en d'autres langues effectuée dans la banque de données Medline n'a pas permis de trouver d'études de niveau 1 ou 2 et a permis de relever trois études de niveau 3. L'une d'entre elles compare une série de patients de l'État de Washington traités par brachythérapie à une série de patients de Baltimore traités par intervention chirurgicale [36]. Les auteurs de l'article, qui sont à Baltimore, ont noté qu'une définition de l'échec biologique comme étant une concentration d'APS supérieure à 0,5 ng/mL était la plus compatible avec celle utilisée chez la série de patients traités par intervention chirurgicale. Si on retient cette définition, cette étude comparative, basée sur un devis relativement peu rigoureux de séries appariées et dont les méthodes d'appariement étaient insuffisamment décrites, faisait état, sur une période de sept ans, d'une absence d'élévation du taux d'APS chez 79 % des patients traités par brachythérapie comparativement à 97,8 % chez les hommes traités par intervention chirurgicale [36].

Dans la seconde étude comparative de nature rétrospective [43], des patients ayant subi une prostatectomie rétropubienne radicale (effectuée par le même chirurgien) ont été appariés suivant la similarité de leurs caractéristiques clinicopathologiques avant traitement à des patients traités uniquement par brachythérapie à l'iode 125 pour un cancer de la prostate localisé (données tirées d'une autre série [42]). L'échantillon de patients opérés a été choisi dans un sous-groupe d'hommes dont la ponction-biopsie préopératoire indiquait un score de Gleason égal ou inférieur à 6, pour lesquels on connaissait la concentration sérique préopératoire de l'antigène prostatique spécifique (APS) et dont la lésion cancéreuse présentait un stade clinique T1 ou T2 selon la classification TNM (tumeurs, nodules, métastases).

Afin d'éviter d'obtenir par chance un résultat extrême pour un seul échantillon aléatoire, les auteurs ont évalué la survie sans récidive à sept ans pour cinq échantillons aléatoires de patients tirés de la population étudiée et générés informatiquement. La survie moyenne sans récidive à sept ans était de 84 % (intervalle de confiance à 95 % : 78–89 %) pour la série de patients ayant subi une prostatectomie radicale, comparativement à 79 % (intervalle de confiance non disponible) pour la série de patients traités par brachythérapie à l'iode 125. Toutefois, les auteurs ont souligné que, avec ce type de devis, on ne pouvait tirer aucune conclusion définitive sur l'efficacité relative d'une méthode de traitement par rapport à l'autre et que « les comparaisons sont rendues confuses par des différences résiduelles dans les caractéristiques clinicopathologiques des tumeurs entre les groupes et par des paramètres différents pour déterminer les résultats cliniques des traitements [43] ».

La troisième étude comparative de niveau 3 rapporte une comparaison de trois groupes de patients traités par chirurgie, radiothérapie externe ou brachythérapie [13]. On ne notait aucune différence statistiquement significative quant au risque relatif d'échec biologique chez les patients présentant un faible risque (lésions cancéreuses T1c/T2a, score de Gleason < 7 et APS ≤ 10 ng/mL). Les hommes présentant un risque moyen (lésions T2b, score de Gleason = 7 et APS > 10 et ≤ 20 ng/mL) ou élevé (lésions T2c ou score de Gleason > 7 ou PSA > 20 ng/mL) étaient exposés à un risque relatif d'échec biologique trois fois plus élevé, significatif sur le plan statistique, s'ils étaient traités par brachythérapie plutôt que par chirurgie ou radiothérapie externe [13].

En outre, selon une présentation à la réunion d'octobre 1998 de l'*American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, il n'existerait aucune différence sur le plan de la récidive du cancer à cinq ans entre une série de patients traités par brachythérapie et une série de patients traités par radiothérapie externe [16].

Le tableau 2, intitulé « Données détaillées sur l'efficacité de la brachythérapie » et présenté à la fin de ce rapport, expose en détail les données cotées selon la force de la preuve. Il est difficile d'évaluer ces études en raison de la variation importante des caractéristiques des patients et des indicateurs de résultats. Même dans les études, relativement peu nombreuses, qui présentent de l'information sur les concentrations d'APS avant et après le traitement, la définition des critères de résultat clinique varie grandement.

La majorité des études récentes rapportent comme principal critère de résultat un certain type d'absence d'échec clinique ou biologique; toutefois, les définitions d'échec biologique comprennent des concentrations sériques d'APS supérieures à différentes valeurs limites, deux ou trois augmentations consécutives des concentrations d'APS et différentes combinaisons de ces définitions. On justifie le recours à ces mesures biochimiques en partie par la faible mortalité chez ces hommes, c'est-à-dire que les décès sont

trop peu nombreux pour pouvoir tirer des conclusions et faire des comparaisons avec des séries de patients traités par chirurgie ou radiothérapie externe. En outre, les résultats de la biopsie ont servi à classer les patients selon la réussite ou l'échec du traitement [35,38].

En s'appuyant sur les données de niveau 5, on a noté que l'absence d'échec biologique, bien qu'elle soit définie à des termes allant de un à sept ans, variait de 74-98 % chez les hommes présentant un APS faible avant le traitement à 33-80 % chez les hommes présentant un APS élevé avant le traitement. À un an, les taux de biopsie négative se situaient entre 55 et 80 %. Il est possible que les taux de biopsie négative augmentent avec le temps et un suivi sur une plus longue période amorcé à l'époque pré-APS indique que chez presque 97 % des patients atteints d'un cancer peu évolué (A2) le résultat d'une biopsie à deux ans est négatif. Toutefois, ce pourcentage ne doit pas être interprété comme étant équivalent au taux de guérison.

Il faut prendre soin de ne pas surestimer la portée des données mentionnées dans les études présentées au tableau 2. Dans plusieurs cas, les centres de brachythérapie ont publié des articles reprenant en partie des patients de cohortes ayant déjà fait l'objet de publications. En outre, il est peu probable que les centres ayant adopté cette méthode de traitement depuis peu obtiennent d'aussi bons résultats cliniques que les centres la pratiquant depuis longtemps. Bien que les séries de cas soient importantes pour évaluer l'évolution de cette technique, l'absence d'études comparatives et de détails sur la sélection des patients de ces séries, associée à la variation des définitions des critères de résultats, diminue la valeur de ces données comme moyen d'évaluation de l'efficacité de la brachythérapie dans le traitement du cancer de la prostate. En ce qui a trait aux critères de résultats, il est important de souligner que les indicateurs fondés sur le dosage de l'APS ne peuvent pas remplacer le principal résultat thérapeutique, à savoir l'état de progression de la maladie, tel que la présence de métastases et le décès causé par le cancer de la prostate.

En somme, les données sur l'efficacité de la brachythérapie sont généralement de piètre qualité. Considérées ensemble, les séries de cas de niveau 5 et 6 semblent indiquer que les hommes atteints d'un cancer de la prostate localisé, bien différencié et de stade précoce, et dont la concentration d'APS avant le traitement est faible présentent le meilleur résultat clinique, lequel est défini comme l'absence d'échec biologique. Des cliniciens et des chercheurs se servent de ces résultats pour suggérer que les hommes présentant ces caractéristiques constituent les meilleurs candidats à l'implantation permanente de grains radioactifs [13, 18, 37, 41]. Toutefois, les preuves sont insuffisantes pour tirer des conclusions solides sur l'efficacité relative de la brachythérapie comparativement aux autres méthodes de traitement. On dispose également de trop peu de données permettant de comparer la brachythérapie à l'attente sous observation.

DONNÉES SUR LES EFFETS SECONDAIRES DE LA BRACHYTHÉRAPIE

Éludant la question de l'efficacité, les partisans de la brachythérapie ont surtout retenu parmi leurs meilleurs arguments en sa faveur son rôle dans la diminution de la morbidité. Malgré le fait que les chercheurs s'entendent peu sur la définition d'une impuissance ou d'une incontinence significative, cet argument est important puisque les hommes atteints d'un cancer de la prostate localisé, bien différencié et de stade précoce sont des personnes fonctionnant bien sur ces plans avant le traitement. Encore une fois, ces données sur les complications sont affaiblies par un manque de comparabilité en raison du peu de détails sur les définitions des différentes complications.

En comparaison, le rapport de 1995 du CETS indiquait que le risque d'incontinence urinaire grave prolongée associé à la prostatectomie radicale était de 2 %, que le risque d'impuissance chez les hommes non impuissants avant l'intervention se situait à 57 % et que le taux de mortalité peropératoire était de 1/300 [10]. On peut s'attendre à ce que les complications associées à la prostatectomie radicale diminuent puisque sa pratique est plus fréquente et le recours plus répandu à la technique chirurgicale de préservation des nerfs devrait réduire les taux d'impuissance. Toutefois, selon les résultats d'une étude récente, l'amélioration de la fonction sexuelle postopératoire serait moins importante que ne le laissaient supposer des données antérieures, et l'avantage apporté par la préservation des nerfs pourrait résulter du choix des patients plutôt que de la technique elle-même [52]. Une autre étude évaluant la qualité de vie reliée à l'état de santé de patients atteints d'un cancer de la prostate traités par radiothérapie externe a révélé que de 50 à 70 % des hommes devenaient impuissants à la suite du traitement et que des dommages prolongés causés à l'intestin et entraînant des défécations impérieuses ou des diarrhées ne sont pas rares [28].

On trouvera le tableau 3, intitulé « Données sur les complications de la brachythérapie », à la fin de ce rapport; il présente les détails nécessaires sur les complications rapportées dans les différentes études.

Dans toutes les séries de patients traités par brachythérapie faisant état de taux d'impuissance, on note que ces taux sont tous de beaucoup inférieurs à 57 %. Ces séries ne contenaient pas toutes des données sur les complications, mais dans celles dont c'était le cas, les taux d'impuissance rapportés variaient entre 0 et 34 %. La majorité des patients considèrent que la préservation de la fonction érectile est un élément important de leur qualité de vie après le traitement [3]. Les données sur l'incontinence présentent une variation semblable, mais le risque d'incontinence signalé se maintient toujours dans l'ordre de 1 % chez les hommes n'ayant pas déjà subi une résection transurétrale de la prostate (RTUP) et s'élève jusqu'à 12,5 % chez les hommes ayant déjà subi ce type d'intervention [6, 42].

Les taux de proctite rapportés sont plus élevés que ceux mentionnés dans les séries de patients traités chirurgicalement mais plus faibles que dans les séries de patients traités par radiothérapie externe traditionnelle, vraisemblablement en raison des doses plus faibles de radiations délivrées aux tissus adjacents. Une complication unique à la brachythérapie est l'embolisation pulmonaire par les « grains », observée accidentellement sur des radiographies thoraciques et qui ne provoquerait aucune conséquence pour la santé [33].

En somme, les données sur les complications de la brachythérapie se doivent d'être colligées de façon uniforme. En se basant sur les rapports publiés, il appert que les effets secondaires de la brachythérapie sont en grande partie locaux et tendent à disparaître spontanément. Les séries de cas publiées semblent indiquer que les taux d'impuissance après traitement sont plus faibles chez les hommes traités par brachythérapie que chez les hommes traités chirurgicalement. Les taux d'incontinence rapportés ne sont pas plus élevés que ceux des hommes traités chirurgicalement et même plus faibles chez les patients masculins ne présentant pas d'antécédents de RTUP.

ORGANISATION DES SERVICES DE BRACHYTHÉRAPIE ET RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ

On ne dispose d'aucune donnée canadienne ou québécoise sur la brachythérapie. Les rares données provenant des États-Unis semblent indiquer que des variations importantes dans le choix et la prise en charge des patients caractérisent tou-

jours les centres de traitement. Les résultats d'une enquête menée en 1997 auprès d'urologues américains a révélé qu'un faible nombre d'entre eux dirigent leurs patients vers des centres offrant la brachythérapie et que leurs pratiques cliniques de stadification du cancer varient grandement; mais, selon cette enquête, 84 % des urologues font effectuer une scintigraphie osseuse pour contribuer à ce processus malgré les preuves démontrant la très faible utilité de cet examen [5].

Les données les plus solides concernant l'organisation des services de brachythérapie proviennent d'une enquête menée en 1998 auprès de centres offrant ce traitement. Trente-cinq brachythérapeutes américains sur soixante-dix ont répondu au questionnaire. Les réponses données par les participants ont indiqué qu'il existe une variation importante dans les valeurs maximales des scores de Gleason et des concentrations d'APS retenues pour choisir les patients devant être traités par brachythérapie et également dans les pratiques de physique médicale et de dosimétrie [39, 40]. Les auteurs de l'enquête ont noté que les centres ayant répondu au questionnaire comptent, en nombres médians, deux radio-oncologues et trois urologues. Cinq centres ont mentionné qu'aucun urologue ne participait directement au traitement et la plupart ont indiqué qu'ils faisaient appel à du personnel de soutien spécialement formé, entre autres du personnel infirmier, des technologues et des techniciens en échographie, en plus du personnel de soutien en radiothérapie. Le nombre moyen de membres du personnel participant à l'implantation des « grains » radioactifs est de 3,6 personnes [39].

Compte tenu de la quantité extrêmement limitée d'information disponible, il est impossible de tirer des conclusions définitives sur le rapport coût-efficacité de la brachythérapie. Si on considère que ce traitement est aussi efficace que la prostatectomie et la radiothérapie externe, il est raisonnable de penser que le recours à la brachythérapie pourrait se traduire par une certaine réduction des coûts directs de soins de santé. Une proposition présentée en 1998 par le Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ), basée sur les déboursés directs, évalue les coûts par traitement de la brachythérapie à 2 986 $ avec l'iode 125 (le coût des grains est de 2 000 $) ou à 5 486 $ avec le palladium 103 (le coût des grains est de 4 500 $) à leur centre, comparativement à 4 560 $ pour la radiothérapie externe et à 6 318 $ pour la prostatectomie (communication écrite du D[r] Jean Roy, chef du Service de radio-oncologie, à D[r] Benoît Dumais, directeur des services diagnostiques, cliniques et hospitaliers, Centre hospitalier universitaire de Québec).

Ces données doivent toutefois être interprétées avec prudence puisqu'elles ne semblent tenir compte en grande partie que des honoraires des médecins et des frais des composantes techniques et n'incluent pas les frais généraux, ni les frais reliés à l'équipement ni la plupart des frais d'ordre salarial et de fournitures. D'autres centres de traitement affirment également que le coût moyen de la brachythérapie, comparativement à celui de la radiothérapie externe et à celui de la prostatectomie radicale, est beaucoup moins élevé, à la fois sur le plan financier et en termes de durée d'hospitalisation et de temps de guérison. Ils appuient leur affirmation sur le fait que cette intervention est pratiquée sur une base de soins externes tout en n'entraînant qu'un taux de morbidité peropératoire négligeable, qu'elle évite l'hospitalisation (par comparaison avec la prostatectomie radicale) et qu'elle ne nécessite pas de traitements répétés, comme pour la radiothérapie externe.

La situation pourrait toutefois se révéler différente. Selon un article récent, les frais totaux moyens encourus pour la brachythérapie (BT) sont significativement plus élevés que ceux qu'exige la prostatectomie rétropubienne radicale (PRR) [56]. Des données recueillies auprès

de 35 patients consécutifs (PRR : 16 et BT : 19) ont montré que les frais totaux moyens étaient de 15 097 $US ± 5 232 (y compris un frais moyen de 1 897 $ pour 3,8 jours d'hospitalisation) dans le groupe traité par PRR et qu'ils s'élevaient à 21 025 $US ± 1 292 dans le groupe traité par BT (y compris un séjour moyen à l'hôpital de 0,18 jour pour une valeur moyenne estimée à 82 $). La différence de 5 928 $ était significative ($p < 0,0001$). Les calculs de dosimétrie, le coût des implants (15 cas avec du Pd-103 pour un coût de 7 506 $ et 4 cas avec de l'I-125 pour un coût de 3 838 $) et le processus d'application interstitielle expliquaient les frais plus élevés de la BT. Les auteurs ont indiqué que les frais reliés aux complications ne sont pas rapportés de façon adéquate dans les deux groupes et que leurs données ne tiennent pas compte des coûts reliés à la période de guérison et à l'absence du travail. Ces deux derniers facteurs, qui devraient avoir une importance plus grande dans le groupe de patients traités par prostatectomie, pourraient contrebalancer les différences de coûts observées entre ces divers traitements. De plus, le recours accru à la brachythérapie peut entraîner une augmentation des prix des implants radioactifs dans les régions où il n'existe qu'un seul fournisseur. Mais la situation pourrait être à l'opposé si l'utilisation de plus en plus répandue de la brachythérapie amenait plus de centres à offrir ces implants.

Il est clair qu'il faut générer des données sur les coûts de la brachythérapie, en particulier pour les centres qui engagent une part substantielle de leurs ressources dans le traitement par radiothérapie externe du cancer de la prostate de stade précoce. Dans un système de soins de santé qui consacre des ressources au traitement par radiothérapie du cancer de la prostate de stade précoce, la brachythérapie pourrait présenter un meilleur rapport coût-efficacité si le recours à cette forme de traitement permettait de rediriger les ressources de radiothérapie externe ainsi libérées au traitement d'autres types de cancer pour lesquels il existe moins d'options thérapeutiques. Il faut toutefois insister sur le fait que cette proposition ne constitue qu'une hypothèse et que, nonobstant les arguments présentés par les partisans de la brachythérapie, il est impossible de prouver ou d'évaluer ces arguments en se fondant sur l'information actuelle. En fait, si on emploie également la brachythérapie en association avec la radiothérapie externe pour traiter les patients atteints de cancers de la prostate de stades plus avancés ou présentant un risque élevé de récidive, on ne pourra libérer que très peu des ressources dévolues à la radiothérapie externe.

Conclusions

Sur la base des résultats des trois études comparatives et de l'ensemble des séries de cas publiées, il est impossible de démontrer que la brachythérapie est supérieure sur le plan de l'efficacité aux autres traitements existants. En outre, on ne peut pas non plus exclure la possibilité que la brachythérapie soit moins efficace. Toutefois, selon ces études, les effets secondaires, en particulier l'impuissance, surviennent beaucoup moins souvent avec la brachythérapie qu'avec l'intervention chirurgicale ou la radiothérapie externe. Aucune donnée sur le rapport coût-efficacité de la brachythérapie n'a pu être repérée qui justifie l'affirmation des promoteurs de la brachythérapie, à savoir que cette forme de traitement présente un meilleur rapport coût-efficacité que la radiothérapie externe.

La brachythérapie n'est donc pas encore une méthode de traitement établie du cancer de la prostate. L'absence de preuves directes de son efficacité comparativement à celle de l'attente sous observation, de l'intervention chirurgicale ou de la radiothérapie externe la place dans la catégorie des thérapies expérimentales [2].

Il existe néanmoins une certaine convergence d'opinions sur le fait que la brachythérapie peut se révéler plus avantageuse chez les hommes

atteints d'un cancer de la prostate de stade précoce, localisé, bien différencié et présentant un faible taux d'APS avant le traitement. La brachythérapie pourrait également être employée avec succès comme renforcement à la radiothérapie externe administrée à doses modérées pour des cancers localisés de stades avancés [37]. On ne dispose cependant pas de résultats à long terme sur ces différentes utilisations de la brachythérapie et il faudra mener des essais comparatifs randomisés pour en confirmer l'utilité, établir son efficacité relative et délimiter le rôle précis que peut jouer la brachythérapie dans le traitement du cancer de la prostate.

Cette technique présente aussi une caractéristique intéressante en ce sens que des innovations dans la prestation des soins de santé ont entraîné un regain d'intérêt pour ce traitement, en particulier les percées dans le domaine de l'imagerie (échographie transrectale et tomodensitométrie) qui facilitent l'implantation des grains radioactifs ainsi que l'amélioration des algorithmes pour le calcul de la dosimétrie. L'évaluation du rôle de la brachythérapie dans le traitement du cancer de la prostate requiert également une évaluation des milieux et des coûts qui y sont associés comparativement à la chirurgie et à la radiothérapie externe [60].

Tableau 2 : Données détaillées sur l'efficacité de la brachythérapie*

Ref.	Nbre de sujets Durée du suivi	Caractéristiques des patients			Isotope	Critère de succès	Résultat
		Stade	Score de Gleason	Concentration d'APS			
NIVEAU 1 : ECR avec information sur les concentrations d'APS avant et après le traitement Aucune étude repérée							
NIVEAU 2 : ECR sans information sur les concentrations d'APS Aucune étude repérée							
NIVEAU 3 : étude comparative avec information sur les concentrations d'APS avant et après le traitement							
Polascik 1998 [36]	Séries appariées de 122 hommes traités par brachythérapie et de 76 traités chirurgicalement. Suivi moyen : 83,2 mois	Les séries de patients opérés comprenaient plus de tumeurs T1b et moins de tumeurs T1c que les séries de patients traités par brachythérapie			I-125 ÉTR (n = 122)	Non-progression de l'APS (APS > 0,5 pour brachythérapie, > 0,2 pour chirurgie) à 7 ans	**Chirurgie** : 97,8 % **Brachythérapie** : 79 %
D'Amico 1998 [13]	Séries de 888 hommes traités par chirurgie, 218 par brachythérapie et de 766 par radiothérapie externe (RE) Suivi médian : 38-41 mois	**T1c** : 256/222/72 **T2a** : 388/246/103 **T2b** : 93/141/12 **T2c** :151/157/31 (chirurgie / RE / brachythérapie)	**2-4** : 164/109/16 **5-6** : 517/376/157 **7** : 133/192/39 **8-10** : 74/89/6	**0-4** : 85/77/21 **4,1-10** : 510/329/148 **10,1-20** : 210/198/40 **> 20** : 83/162/9	Pd-103 ÉTR (n = 152 aussi traités par androgénothérapie adjuvante)	Absence actuarielle à 5 ans de 3 élévations consécutives de l'APS à au moins 3 mois d'intervalle	**Faible risque** : RR = 1,1 pour brachythérapie ou RE comparativement à chirurgie. **Risque moyen** : RR = 3,1 **Risque élevé** : RR = 3,0

* Ce tableau présente un résumé des données selon les niveaux de preuve indiqués au tableau 1. La littérature médicale fait état de deux systèmes de stadification du cancer; le premier, plus ancien, basé sur la stadification chirurgicale A, B, C, D et le second, maintenant couramment utilisé, avec les catégories TNM (tumeurs, nodules, métastases). Pour ce qui est des concentrations d'APS, les catégories sont celles que les auteurs de chaque étude ont employées. Il existe cependant un accord général établissant que des concentrations d'APS inférieures à 4 sont « normales ». La signification des abréviations est présentée à la toute fin du tableau.

Tableau 2 (suite) : Données détaillées sur l'efficacité de la brachythérapie

Ref.	Nbre de sujets Durée du suivi	Caractéristiques des patients			Isotope	Critère de succès	Résultat
		Stade	Score de Gleason	Concentration d'APS			
Ramos 1999 [43]	*Séries appariées de cas échantillonnés au hasard incluant 299 hommes traités par chirurgie et 122 traités par brachythérapie [41]* Age moyen: 62 ± 7 Suivi moyen : 60 mois	**T1a** : 9/5 **T1b** : 13/4 **T1c** : 64/19 **T2a** : 162/76 **T2b** : 48/17 **T2c** : 3/1	**2** : 22/10 **3** : 45/17 **4** : 81/34 **5** : 110/45 **6** : 40/16	**0-4** : 131/54 **4,1-10** : 101/42 **> 10** : 67/26	I-125 ÉTR	Absence actuarielle d'élévation de l'APS > 0,3 ng/ml, de récidive locale ou de métastases à distance	**Chirurgie :** 84 % (IC à 95 % : 78-89 %) **Brachythérapie** : 79 % (IC non indiqué)
NIVEAU 4 : études comparatives sans information sur les concentrations d'APS Aucune étude repérée							
NIVEAU 5 : séries d'études de cas avec information sur les concentrations d'APS avant et après le traitement							
Ragde 1997 [42]	126 (données sur 122) Âge médian = 70 Suivi moyen : 65,4 mois	**T1a** : 5 **T1b** : 4 **T1c** : 19 **T2a** : 76 **T2b** : 17 **T2c** : 1	**2** : 10 **3** : 17 **4** : 34 **5** : 45 **6** : 16	**0-4** : 54 **4,1-10** : 42 **10,1-20** : 19 **20,1-40** : 6 **> 40** : 1	I-125 ÉTR	Absence actuarielle de APS > 1,0 à 7 ans (n = 23 à risque)	87 %
Beyer 1997 [6]	499 (données sur 489) Âge médian = 74 Suivi médian : 34 mois	**T1a** : 64 **T2a** : 260 **T2b** : 117 **T2c** : 48	**2-4** : 106 **5-6** : 306 **7-10** : 61 **ND** : 16	**≤ 4** : 20 % **> 4** : 80 %	I-125 ÉTR	Survie sans signe biologique de la maladie (APS ≤ 4), à 5 ans, par rapport à l'APS initial au diagnostic	**≤ 4** : 94 % **≤ 10** : 70 % **>10** : 39 %
Prestidge 1997 [38]	*402 hommes, parmi lesquels 201 ont subi une biopsie après le traitement*	**T1a** : 8 **T1b** : 11 **T1c** : 88 **T2a** : 250 **T2b** : 40 **T2c** : 5	**2-4** : 158 **5-6** : 199 **≥ 7** : 37 **ND** : 13	**0,1-1,0** : 6 **1,1-4,0** : 91 **4,1-10,0** : 208 **> 10** : 96 **ND** : 1	I-125 ÉTR	Biopsie négative (aucune période mentionnée, certains patients ont subi de multiples biopsies)	161/201 (80,1 %)

Tableau 2 (suite) : Données détaillées sur l'efficacité de la brachythérapie

Ref.	Nbre de sujets Durée du suivi	Caractéristiques des patients			Isotope	Critère de succès	Résultat
		Stade	Score de Gleason	Concentration d'APS			
Stokes 1997 [48]	142 Âge moyen = 74 Suivi médian : 30 mois	**T1b** : 13 **T1c** : 8 **T2a** : 63 **T2b** : 46 **T2c** : 12	**Tous** ≤ 7	APS moyen = 10,6	I-125 ÉTR	Absence de la maladie à 2 ans (suivi moyen = 30 mois)	90 %
Sharkey 1998 [45]	474 (données sur 434) Âge moyen = 73		**2-4** : 13,4 % **5-6** : 60,1 % **≥ 7** : 26,5 %	**< 10** : 81 %	Pd-103 ÉTR et hormonothérapie préopératoire si score de Gleason > 7	APS < 1,5 à 1 an, par rapport à l'APS initial (brachythérapie seulement) ** : Résultats inexplicables en raison de l'absence d'indication de temps ou de description claire de la méthode d'analyse	**0-4** : 90 % **4,1-10** : 72 % **10,1-20** :53 % **> 20** : 33 %
Mate 1998 [30]	104 Âge moyen = 68,6 Suivi médian : 45 mois	**T1b** : 1 **T1c** : 31 **T2a** : 28 **T2b** : 24 **T2c** : 9 **T3a** : 8 **T3c** : 3		**> 4** : 90 %	Ir-92 ÉTR et RE	Absence de 3 élévations consécutives de l'APS (intervalles des tests variables) par rapport à l'APS initial	**< 10** : 93 % **10-20** : 90 % **> 20** : 60 %
Zeitlin 1998 [64]	212 Âge moyen = 67 Suivi moyen : 33 mois	**T1b** : 4 **T1c** : 107 **T2a** : 34 **T2b** : 30 **T2c** : 5 **T3** : 32	**2-4** : 49 **5-6** : 94 **7** : 49 **8-10** : 20	**≤ 4** : 11 **4,1-10,0** : 82 **10,1-15,0** : 44 **15,1-20,0** : 31 **> 20** : 44	Gleason 2-6 : I-125 ÉTR et RE Gleason 7-10 : Pd-103 ÉTRP et RE	APS ≤ 0,5, par rapport à l'APS initial	**> 20** : 72 % **≥ 20** : 95 %

Tableau 2 (suite) : Données détaillées sur l'efficacité de la brachythérapie

Ref.	Nbre de sujets Durée du suivi	Caractéristiques des patients			Isotope	Critère de succès	Résultat
		Stade	Score de Gleason	Concentration d'APS			
Arterberry 1993 [4]	27 (données sur 21) Âge médian = 67 Suivi moyen : 13 mois	**A** : 1 **B** :17 **C** : 1 **D** : 2		**> 4** : 17/18 stade A ou B	I-125 ÉTR	APS < 4,0 à 6 mois	13/17
Dattoli 1996 [15]	73 Âge médian = 71	**T2a** : 2 **T2b** : 16 **T2c** : 19 **T3** : 36	**4** : 5 **5** : 9 **6** : 19 **7** : 26 **8** : 8 **9** : 6	**< 15** : 41 **≥ 15** : 32	Pd-103 et RE	Absence actuarielle d'un APS > 1,0 à 3 ans	79 %
Wallner 1994 [59]	62 Âge médian = 67 Suivi médian : 19 mois	**T1b** : 2 **T1c** :13 **T2a** : 25 **T2b** : 17 **T2c** : 5		**≤ 4** : 4 **> 4** : 56 **ND** : 2	I-125	Absence actuarielle du signe biologique de la maladie à 24 mois par rapport à l'APS après le traitement	**< 4** : 94 % **< 2** : 85 % **< 1** : 74 %
Kaye 1995 [24]	132 (données sur 86) Âge moyen = 70 Suivi moyen : 26,1 mois	**T1b** : 5 **T2** : 71 **T3** : 10	**< 7** : 64 **≥ 7** : 22	**≤ 4** : 16 **> 4** : 70	I-125 *(n = 47)* I-125 et RE (n = 39) ÉTR	Survie sans progression de l'APS (nadir de l'APS < 4, aucune élévation > 2, et APS < 4 après atteinte du nadir) à 26,1 mois	88 %
						Biopsie négative à un an	55%
Kaye 1995 [23]	76 (mêmes patients T1 et T2 que ceux rapportés à la réf. [24]) Âge moyen = 71 Suivi moyen : 26,3 mois	**T1** : 5 **T2** : 71	**< 7** : 60 **≥ 7** : 16	**≤ 4** : 16 **> 4** : 60	Même qu'à la réf. [24]	APS < 4,0 après traitement	95,7 %

Tableau 2 (suite) : Données détaillées sur l'efficacité de la brachythérapie

Ref.	Nbre de sujets Durée du suivi	Caractéristiques des patients			Isotope	Critère de succès	Résultat
		Stade	Score de Gleason	Concentration d'APS			
Kaye 1995 [23] (suite)						Survie avec tableau clinique complet de non-progression (APS < 4,0, TR négatif, biopsie négative)	56,3 %
Blasko 1995 [7]	197 Âge moyen = 70 Suivi médian : 3 ans	T1b : 5 T1c : 33 T2a : 139 T2b : 21	2-4 : 105 5-6 : 87 ND : 5	Élevé : 138	I-125 ÉTR	Absence actuarielle d'échec biologique (APS > 4, de deux élévations consécutives de l'APS, d'un APS plus élevé que la valeur initiale chez les patients avec APS initial < 4,0), par rapport à l'APS initial	< 4 : 98 % 4-10 : 90 % 10-20 : 89 % > 20 : 80 %
Stromberg 1995 [51]	48 (données sur 33) Âge moyen = 67 Suivi médian : 13 mois	T2b : 9 T2c : 17 T3 : 7	< 8 : 8 ≥ 8 : 25	≤ 4 : 1 > 4 : 32	Ir-192 ÉTR et RE	APS ≤ 4	29/32
Stock 1996 [46]	97 Âge médian = 69 Suivi médian : 18 mois	T1b : 4 T1c : 9 T2a : 22 T2b : 52 T2c : 10	2-4 : 31 5-6 : 49 ≥ 7 : 17	≤ 4 : 12 4,1-10 : 32 10,1-20 : 29 > 20 : 24	I-125 ÉTR (Gleason < 7) Pd-103 ÉTR (Gleason ≥ 7)	Échec biologique à 2 ans (deux élévations consécutives de l'APS par rapport au nadir ou APS > 1 ng/ml pour patients traités par hormonothérapie), par rapport à l'APS initial	≤ 10: 83 % 10,1-20: 82 % > 20: 58 %
Wallner 1996 [58]	92 Âge médian = 67 Suivi médian : 3 ans	T1b : 2 T1c : 32 T2a : 33 T2b : 22 T2c : 3	2-4 : 27 5-7 : 64 ND : 1	0-4 : 7 4-10 : 43 10-20 : 29 20 + : 12 ND : 1	I-125 ÉTR	Absence actuarielle d'échec biologique (APS > 1,0 ng/ml) par rapport à l'APS initial, à 4 ans	≤ 4 : 100 % 4-10 : 80 % > 10 : 43 %

Tableau 2 (suite) : Données détaillées sur l'efficacité de la brachythérapie

Ref.	Nbre de sujets Durée du suivi	Caractéristiques des patients			Isotope	Critère de succès	Résultat
		Stade	Score de Gleason	Concentration d'APS			
Stone 1995 [49]	71 suivi moyen : 2 ans	**T1b** : 3 **T1c** : 5 **T2a** : 16 **T2b** : 42 **T2c** : 5	**2-4** : 27 **5-6** : 34 **> 6** : 10	**0-4** : 8 **4,1-10** : 23 **10,1-20** : 22 **> 20** : 18	I-125 ou Pd-103 ÉTR (n = 60)	Biopsie positive à divers moments	6/36
NIVEAU 6 : séries de cas sans information sur les concentrations d'APS							
Paul 1997 [35]	40 Suivi moyen : 74 mois	**T1** : 5 **T2** : 18 **T3** : 17			Ir-192 ÉTR	Biopsie négative à 18 mois	**T1** : 4/4 (100 %) **T2** : 10/14(71 %) **T3** : 7/14 (50 %)
						Nbre de patients vivants au suivi moyen de 74 mois	35/40 (87,5 %)
						Absence actuarielle d'un APS > 0,5 à 7 ans (n = 23 à risque)	79 %
						Absence actuarielle d'échec biologique (2 élévations consécutives de l'APS) à 7 ans	89 %
Vijverberg 1993 [55]	52 (données sur 46) Âge moyen = 71	**T0,pT1** : 1 **T2** : 23 **T2-T3** : 21 **T3** : 1				Biopsie négative à 6, 12, 24 et 48 mois	**6 m** : 22 % **12 m** : 33 % **24 m** : 40 % **48 m** : 50 %
						Tumeur résiduelle palpable à 24 mois	10 %
						Zones hypo-échogènes persistantes à l'ÉTR	35 %

Tableau 2 (suite) : Données détaillées sur l'efficacité de la brachythérapie

Ref.	Nbre de sujets Durée du suivi	Caractéristiques des patients			Isotope	Critère de succès	Résultat
		Stade	Score de Gleason	Concentration d'APS			
Zelefsky 1997 [66]	1 078 Âge médian = 61 Suivi médian : 11 ans *Note* : 403 des patients ont été suivis au moyen de dosages sériés d'APS après la mise sur le marché du test en 1987.	**B1** : 234 **B2** : 472 **B3** : 145 **C** : 227			I-125 et exérèse ganglion-naire pelvien- ne	Survie sans récidive à 5 ans	59 % (+ ganglions : 39 %, - ganglions : 69 %)
						Survie sans récidive à 10 ans	36 % (+ ganglions : 20 %, - ganglions : 44 %)
						Survie sans récidive à 15 ans	15 % (+ ganglions : 14 %, - ganglions : 24 %)
						Survie clinique sans cancer à 5 ans	83 %
						Survie sans la maladie à 5 ans (suivi médian = 30 mois)	76 %
						Récidive (aucune indication de temps) par rapport à l'APS initial	≤ **4** : 0/23 **4-10** : 9/63 (14,3 %) **10,1-20** : 8/39 (20,5 %) > **20,1** : 7/13 (53,8 %)
Critz 1996 [11]	538 (données sur 536) Suivi médian : 40 mois	**T1a** : 11 **T1b** : 46 **T1c** : 119 **T2a** : 150 **T2b** : 156 **T2c**: 54	**2-4** : 220 **5-7** : 253 **8-10** : 56		I-125 et RE	Survie sans la maladie à 5 ans, par rapport au plus faible nadir d'APS (non ajusté pour nombre de dosages d'APS)	≤ **0,5** : 95 % **0,6-1,0** : 29 % > **1,0** : 0 %

Tableau 2 (suite) : Données détaillées sur l'efficacité de la brachythérapie

Ref.	Nbre de sujets Durée du suivi	Caractéristiques des patients			Isotope	Critère de succès	Résultat
		Stade	Score de Gleason	Concentration d'APS			
Critz [11] (suite)						APS < 1,5 à 4 ans, par rapport à l'APS initial (brachythérapie seulement)	**0-4** : 90% **4,1-10** : 76 % **10,1-20** : 50 % **> 20** : 100 %
Lannon 1993 [26]	180 Âge moyen = 67,1	**A2** : 38 **B1** : 38 **B2** : 87 **C** : 31	**< 7** : 23 **≥ 7** : 34		Au-198 et RE	Biopsie négative à 2 ans, par rapport au stade initial	**A2** : 97 % **B1** : 94 % **B2** : 77 % C : 87 %
						Survie actuarielle sans la maladie à 10 ans, par stade	**A2** : 83 % **B1** : 91 % **B2** : 64 % **C** : 51 %
Stromberg 1994 [50]	57 Âge moyen = 63,3 Suivi moyen : 72 mois	**B2** : 5 **C** : 52			Ir-192 et RE et exérèse ganglionnaire pelvienne	Survie actuarielle à 5 ans, par score de Gleason	**< 7** : 96 % **≥ 7** : 77 %
						Survie actuarielle sans la maladie à 5 ans, par score de Gleason	**< 7** : 75 % **≥ 7** : 55 %
Adolfsson 1994 [1]	37 Âge médian = 68 Suivi moyen : 62 mois	**T1** : 1 **T2** : 16 **T3** : 19 **ND** : 1			I-125	Absence de progression à 5 ans	57 %
						Absence de métastases à distance à 5 ans	70 %
Hochstetler 1995 [19]	177 (données sur 157) Âge moyen = 71 Suivi médian : 48 mois	**A2** : 19 **B1** : 24 **B2** : 53 **C** : 60			Au-198 ÉTR	Survie au suivi médian de 48 mois	78 %

Tableau 2 (suite) : Données détaillées sur l'efficacité de la brachythérapie

Ref.	Nbre de sujets Durée du suivi	Caractéristiques des patients			Isotope	Critère de succès	Résultat
		Stade	Score de Gleason	Concentration d'APS			
Loening 1993 [29]	31 (sous-groupe de la réf. [38], comprenant des hommes avec récidive après une RE)	**A2** : 2 **B1** : 3 **B2** : 9 **C** : 13 **D1** : 4			Au-198 ÉTR	Biopsie négative à un an	6/15
Weyrich 1993 [62]	132	**A2** : 11 **B1** : 32 **B2** : 54 **C1** : 35			I-125 et exérèse ganglionnaire lymphatique pelvienne avec RE pour nodules testés positifs	Absence de la maladie (APS < 4,0, TR négatif, biopsie négative) à 5 ans	59 %
						Absence de la maladie (APS < 4,0, TR négatif, biopsie négative) à 10 ans	47 %
Charyulu 1979 [9]	46 (données sur 32)	**B** : 16 **C** : 16			I-125 et exérèse ganglionnaire pelvienne avec RE (16) ou sans RE (16)	Survie après période minimale de suivi de 2 ans chez 17 patients présentant des ganglions lymphatiques testés positifs	8/17
D'Addessi 1995 [12]	63 Âge moyen = 65 Suivi moyen : 55 mois	**T1** : 21 **T2** : 42			I-125 et exérèse ganglionnaire pelvienne	Aucune preuve de cancer (définition imprécise) par stade, à 10 ans	**T1** : 53% **T2** : 52%
						Survie globale, par stade, à 10 ans	**T1** : 71% **T2** : 57%

Tableau 2 (suite) : Données détaillées sur l'efficacité de la brachythérapie

Ref.	Nbre de sujets Durée du suivi	Caractéristiques des patients			Isotope	Critère de succès	Résultat
		Stade	Score de Gleason	Concentration d'APS			
Roeleveld 1996 [44]	75 Suivi moyen : 103 mois	**T0** : 1 **T1** : 14 **T2** : 60			I-125 et exérèse ganglionnaire rétropubienne et pelvienne	Survie à 5 ans Survie à10 ans	74 % 42 %

Abréviations :

APS : antigène prostatique spécifique
ECR : essai comparatif randomisé
ÉTR : échographie transrectale
RE : radiothérapie externe
RR : risque relatif
TR : toucher rectal
Ir-192 : iridium 192
I-125 : iode 125
Pd-103 : palladium 103
Au-198 : or 198
ND : non disponible

Tableau 3 : Données sur les complications de la brachythérapie

Ref.	Nbre de sujets	Complications génito-urinaires			Autres complications
		Impuissance	Incontinence	Autres	
Ragde 1997 [42]	126		RTUP antérieure : 6/48 (12,5 %) sans RTUP : 0/70	Rétrécissement de l'urètre : 17/118 (14,4 %)	
Paul 1997 [35]	40	4/17 (23,5 %)		Urétrite : 4 (10 %)	Nécrose de la prostate : 4 (10 %) Proctite : 4 (10 %)
Beyer 1997 [6]	489		7/489 (1,4 %)	Symptômes prolongés d'obstruction ou d'irritation : 21/489 (4,3 %)	Douleur pelvienne chronique : 1 (0,2 %) Proctite : 3 (0,6 %)
Nag 1997 [33]	112				Embolie pulmonaire due aux grains : 19/107 (17,8 %)
Zelefsky 1997 [66]	1 078			Complications chroniques d'origine génito-urinaire : 151 (14 %)	Complications chroniques d'origine gastro-intestinale, y compris une proctite : 58 (5 %)
Stokes 1997 [48]	142		7/142 (4,9 %)		Proctite nécessitant une colostomie : 1 (0,7 %)
Hu 1998 [21]	109				Rectorragie / Proctite : 19/109 (17,4 %)
Sharkey 1998 [45]	434	« moins de 15 % »	« moins de 5 % » (RTUP antérieure dans tous les cas)		
Mate 1998 [30]	104			Rétrécissement de l'urètre : 7/104 (6,7 %)	Proctite : 2/104 (1,9 %)
Zeitlin 1998 [64]	212	38 %	2,8 %		Proctite : 47/212 (22,2 %)
Lannon 1993 [26]	180	10 %	3,3 %	Rétrécissement de l'urètre : 9,4%	Proctite : 24,4 %
Dattoli 1996 [15]	73	23 % à 3 ans (méthode actuarielle)	1/73		
Kleinberg 1994 [25]	31	1/18	1/31		Rectorragie : incidence actuarielle de 31 %, « persistante » chez 5/9 patients

Tableau 3 (suite) : Données sur les complications de la brachythérapie

Ref.	Nbre de sujets	Complications génito-urinaires			Autres complications
		Impuissance	Incontinence	Autres	
Stock 1996 [47]	89	2,5 % à 1 an 6 % à 2 ans (méthode actuarielle)			
Stromberg 1994 [50]	57	43 %	18 %	Rétrécissement de l'urètre : 18 %	Proctite : 12 %
Wallner 1994 [59]	62	81 % à 3 ans	0		
Adolfsson 1994 [1]	37	ND	ND		Proctite : 6/37
Kaye 1995 [24]	86	73 % à 1 an	13/80	Rétrécissement de l'urètre : 2/80	Proctite : 8/80
Kaye 1995 [23]	76 (comme réf. 24)	75 % à 1 an	13/76	Rétrécissement de l'urètre : 2/76	Proctite : 7/76
Nag 1995 [32]	32	ND	19 %		Migration des grains vers les poumons : 6/30
Weyrich 1993 [62]	132	4 %	1,6 %		
Wallner 1997 [57]	19 (tous ayant eu RTUP)	0	6 % à 3 ans (méthode actuarielle)		
Glajchen 1996 [17]	73				Malposition des grains selon tomodensitométrie : 10/73
Charyulu 1979 [9]	32		2/32		
Stromberg 1995 [51]	33		9 %		
Chaikin 1996 [8]	27	45 % à 18 mois			Tous les patients évoquant leur virilité avaient le sentiment que la qualité de leurs érections avait diminué après le traitement

Tableau 3 (suite) : Données sur les complications de la brachythérapie

Ref.	Nbre de sujets	Complications génito-urinaires			Autres complications
		Impuissance	Incontinence	Autres	
Stock 1996 [46]	97	21 % à 2 ans (méthode actuarielle)	0	Obstruction majeure de l'orifice de sortie nécessitant une RTUP : 2/97	Proctite de stade 2 : 1/97
D'Addessi 1995 [12]	63	2/63	0	Obstruction du débit nécessitant une RTUP : 4/63	Proctite : 5/63
Wallner 1996 [58]	92	14 % à 3 ans	3/8 ont subi une RTUP en raison d'une obstruction de l'orifice de sortie	RTUP : 8/92	Ulcération rectale : 5/92, (risque de 10 % avant 1991, de 2 % par la suite)
Stone 1995 [49]	71	6 %	0	Rétention urinaire : 4/71	Proctite de stade 2 : 3/71

Notes :

RTUP : résection transurétrale de la prostate
ND : non disponible

RÉFÉRENCES

1. Adolfsson J, Brehmer M, Naslund E, Johansson L, Ekman P, Andersson L. Iodine-125 brachytherapy for clinically localized prostate cancer: a 5-year follow-up of outcome and complications. Eur Urol 1994;26:207-11.

2. Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR). Brachytherapy for treatment of prostate cancer. Technote TN13. Edmonton: AHFMR; Novembre, 1997.

3. Arterbery VE, Frazier A, Dalmia P, Siefer J, Lutz M, Porter A. Quality of life after permanent prostate implant. Semin Surg Oncol 1997;13(6):461-4.

4. Arterbery VE, Wallner K, Roy J, Fuks Z. Short-term morbidity from CT-planned transperineal I-125 prostate implants. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1993;25:661-7.

5. Barry MJ, Fowler FJ Jr., Bin L, Oesterling JE. A nationwide survey of practicing urologists: current management of benign prostatic hyperplasia and clinically localized prostate cancer. J Urol 1997;158:488-92.

6. Beyer DC, Priestley JB. Biochemical disease-free survival following ^{125}I prostate implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37:559-63.

7. Blasko JC, Wallner K, Grimm PD, Ragde H. Prostate specific antigen based disease control following ultrasound guided ^{125}iodine implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. J Urol 1995;154:1096-9.

8. Chaikin DC, Broderick GA, Malloy TR, Malkowicz SB, Whittington R, Wein AJ. Erectile dysfunction following mnimally invasive treatments for prostate cancer. Urology 1996;48:100-4.

9. Charyulu K, Block N, Sudarsanam A. Preoperative extended field radiation with I-125 seed implant in prostatic cancer: a preliminary report of a randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979;5:1957-61.

10. Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec (CETSQ). Le dépistage du cancer de la prostate : évaluation des avantages, des effets indésirables et des coûts. Montréal: CETSQ, 1995. xx-90 p.

11. Critz FA, Levinson AK, Williams WH, et al. Prostate-specific antigen nadir: the optimum level after irradiation for prostate cancer. J Clin Oncol 1996;14:2893-900.

12. D'Addessi A, Racioppi M, Giustacchini M, Alcini A, Alcini E. ^{125}I seeds implantation plus pelvic lymphadenectomy in the management of localized prostate cancer. Minerva Urol Nefrol 1995;47:105-11.

13. D'Amico AV, Coleman CN. Role of interstitial radiotherapy in the management of clinically organ-confined prostate cancer: the jury is still out. J Clin Oncol 1996;14(1):304-15.

14. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz B, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998; 280:969-74.

15. Dattoli M, Wallner K, Sorace R, Koval J, Cash J, Acosta R, et al. ^{103}Pd brachytherapy and external beam irradiation for clinically localized, high-risk prostatic carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;35:875-9.

16. ECRI. Advances expand radiation therapy options for prostate cancer patients. Health Technology Trends, Novembre 1998.

17. Glajchen N, Shapiro RS, Stock RG, Stone NN, Ramos R. CT findings after laparoscopic pelvic node dissection and transperineal radioactive seed implantation for prostatic carcinoma. AJR 1996;166:1165-8.

18. Grimm PD, Blasko JC, Ragde H, Sylvester J, Clarke D. Does brachytherapy have a role in the treatment of prostate cancer? Hemat/Oncol Clin N Am 1996;10(3):653-73.

19. Hochstetler JA, Kreder KJ, Brown CK, Loening SA. Survival of patients with localized prostate cancer treated with percutaneous transperineal placement of radioactive gold seeds: stages A2, B, and C. Prostate 1995: 26:316-24.

20. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Strøver I. Transperineal percutaneous iodine-125 seed implantation in prostate cancer guided by transrectal ultrasonography. J Urol 1983;130:283-6.

21. Hu K, Wallner K. Clinical course of rectal bleeding following I-125 prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41: 263-5.

22. Institut national du cancer du Canada (INCC). Statistiques canadiennes sur le cancer pour 1999. Toronto: INCC, 1999.

23. Kaye KW, Olson DJ, Payne JT. Detailed preliminary analysis of ^{125}iodine implantation for localized prostate cancer using percutaneous approach. J Urol 1995;153:1020-5.

24. Kaye KW, Olson DJ, Payne JT. Percutaneous iodine-125 seed implantation for carcinoma of the prostate. Aust NZ J Surg 1995;65:658-63.

25. Kleinberg L, Wallner K, Roy J, Zelefsky M, Artebery E, Fuks Z, Harrison L. Treatment-related symptoms during the first year following transperineal ^{125}I prostate implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;28:985-90.

26. Lannon SG, El-Araby AA, Joseph PK, Eastwood BJ, Awas SA. Long-term results of combined interstitial gold seed implantation plus external beam irradiation in localized carcinoma of the prostate. Br J Urology 1993;72:782-91.

27. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore, Jr, WF. The effects of local and regional treatment on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 28:7-16.

28. Litwin MS, Hays RD, Fink A, Ganz PA, Leake B, Leach GE, Brook RH. Quality-of life outcomes in men treated for localized prostate cancer. JAMA;273(2):129-135.

29. Loening SA, Turner JW. Use of percutaneous transperineal ^{198}Au seeds to treat recurrent prostate adenocarcinoma after failure of definitive radiotherapy. Prostate 1993;23:283-90.

30. Mate TP, Gottesman JE, Hatton J, Gribble M, Hollebeke LV. High dose-rate afterloading ^{192}iridium prostate brachytherapy: feasibility report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:525-33.

31. Meyer F, Moore L, Bairati I, Fradet Y. Downward trend in prostate cancer mortality in Quebec and Canada. J Urol 1999;161(4): 1189-91.

32. Nag S, Scaperoth DD, Badalament R, Hall SA, Burgers J. Transperineal palladium 103 prostate brachytherapy: analysis of morbidity and seed migration. Urology 1995;45:87-92.

33. Nag S, Vivekanandam S, Martinez-Monge R. Pulmonary embolization of permanently implanted radioactive palladium-103 seeds for

carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39:667-70.

34. Pasteu D, Degrais P. The radium treatment of cancer of the prostate. J Urol (Paris) 1913;4:341-66.

35. Paul R, Hofmann R, Schwarzer JU, Stepan R, Feldmann HJ, Kneschaurek P, et al. Iridium 192 high-dose-rate brachytherapy - a useful alternative therapy for localized prostate cancer? World J Urol 1997;15:252-6.

36. Polascik TJ, Pound CR, DeWeese TL, Walsh PC. Comparison of radical prostatectomy and iodine 125 interstitial radiotherapy for the treatment of clinically localized prostate cancer: a 7-year biochemical (PSA) progression analysis. Urology 1998;51:884-90.

37. Porter AT, Blasko JC, Grimm PD, Reddy SM, Ragde H. Brachytherapy for prostate cancer. Ca Cancer J Clin 1995;45(3):165-78.

38. Prestidge BR, Hoak DC, Grimm PD, Ragde H, Cavanagh W, Blasko JC. Posttreatment biopsy results following interstitial brachytherapy in early-stage prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:31-9.

39. Prestidge BR, Prete JJ, Buchholz TA, Friedland JL, Stock RG, Grimm PD, Bice WS. A survey of curent clinical practice of permanent prostate brachytherapy in the United States. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 40:461-5.

40. Prete JJ, Prestidge BR, Bice WS, Friedland JL, Stock RG, Grimm PD. A survey of physics and dosimetry practice of permanent prostate brachytherapy in the United States. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;40:1001-5.

41. Ragde H, Blasko JC, GM, Sylvester J, Hoak DC, Cavanaugh W, Landin K. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: results at 7- and 8-year follow-up. Semin Surg Oncol 1997;13(6):438-43.

42. Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, Kenny GM, Sylvester JE, Hoak DC. Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma. Cancer 1997;80:442-53.

43. Ramos CG, Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Catalona WJ. Retrospective comparison of radical retropubic prostatectomy and ^{125}iodine brachytherapy for localized prostate cancer. J Urol 1999;161(4):1212-5.

44. Roeleveld TA, Horenblas S, Moonen LM, De Velde A, Meinhardi W, Bartelink H. [Internal radiotherapy in prostatic carcinoma: disappointing long-term results of retropubic Iodine-125 implantation]. Ned Tijdschr Geneeskd 1996;140:1855-9.

45. Sharkey J, Chovnick SD, Behar RJ, Perez R, Ortheguy J, Solc Z, et al. Outpatient ultrasound-guided palladium 103 brachytherapy for localized adenocarcinoma of the prostate: a preliminary report of 434 patients. Urology 1998;15:796-803.

46. Stock RG, Stone NN, DeWyngaert JK, Lavagnini P, Unger PD. Prostate specific antigen findings and biopsy results following interactive ultrasound guided transperineal brachytherapy for early stage prostate carcinoma. Cancer 1996;77:2386-92.

47. Stock RG, Stone NN, Iannuzzi C. Sexual potency following interactive ultrasound-guided brachytherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;35:267-72.

48. Stokes SH, Real JD, Adams PW, Clements JC, Wuertzer S, Kan W. Transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation for organ-confined carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:337-41.

49. Stone NN, Stock RG. Brachytherapy for prostate cancer: real-time three-dimensional interactive seed implantation. Techniques in Urology 1995;4:72-80.

50. Stromberg J, Martinez A, Benson R, Garton G, Diokno A, Gonzalez J, et al. Improved local control and survival for surgically staged patients with locally advanced prostate cancer treated with up-front low dose rate iridium-192 prostate implantation and external beam irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;28:67-75.

51. Stromberg J, Martinez A, Gonzalez J, Edmundson G, Ohanian N, Vicini F, et al. Ultrasound-guided high dose rate conformal brachytherapy boost in prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;33:161-71.

52. Talcott JA, Ricker P, Propert KJ, Clark JA, Wishnow KI, Loughlin KR et al. Patient-reported impotence and incontinence after nerve-sparing radical prostatectomy. J Natl Cancer Inst 1997;89:1117-23.

53. Vicini FA, Horwitz EM, Gonzalez J, Martinez AA. Treatment options for localized prostate cancer based on pretreatment serum prostate specific antigen levels. J Urol 1997; 158:319-25.

54. Vicini FA, Horwitz EM, Kini VR, Stromberg JS, Martinez AA. Radiotherapy options for localized prostate cancer based upon pretreatment serum postate-specific antigen levels and biochemical control: a comprehensive review of the literature. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40:1101-10.

55. Vijverberg PLM, Blank LECM, Dabhoiwala NF, De Reijke TM, Koedooder C, Hart AAM, et al. Analysis of biopsy findings and implant quality following ultrasonically-guided ^{125}I implantation for localised prostate carcinoma. Br J Urology 1993;72:470-7.

56. Wagner TT 3rd, Bahnson RR. Charge and length of stay analysis for radical prostatectomy and brachytherapy. J Urol 1999; 161(4):1216-8.

57. Wallner K, Lee H, Wasserman S, Dattoli M. Low risk of urinary incontinence following prostate brachytherapy in patients with a prior transurethral prostate resection. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:565-69.

58. Wallner K, Roy J, Harrison L. Tumor control and morbidity following transperineal iodine 125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. J Clin Oncol 1996;14:449-53.

59. Wallner K, Roy J, Zelefsky M, Fuks Z, Harrison L. Short-term freedom from disease progression after I-125 prostate implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;30:405-9.

60. Warde P, Catton C, Gospodarowicz MK. Prostate cancer: 7. Radiation therapy for localized disease. CMAJ 1998;159:1381-8.

61. Wasson JH, Cushman CC, Bruskewitz RC, Littenberg B, Mulky, Jr, AG, Wennberg JE, et al. A structured literature review of treatment for localized prostate cancer. Arch Fam Med 1993;2:487-93.

62. Weyrich TP, Kandzari SJ, Jain PR. Iodine 125 seed implants for prostatic carcinoma. Urology 1993;41:122-6.

63. Whitmore WF, Hilaris B, Grabstald H. Retropubic implantation of Iodine-125 in the treatment of prostatic cancer. J Urol 1972; 108:918-20.

64. Zeitlin SI, Sherman J, Raboy A, Leidermann G, Albert P. High dose combination radiotherapy for the treatment of localized prostate cancer. J Urol 1998;160:91-6.

65. Zelefsky MJ, Leibel SA, Wallner KE, Whitmore WF, Fuks Z. Significance of normal serum prostate-specific antigen in the follow-up period after definitive radiation therapy for prostatic cancer. J Clin Oncol 1995;13:459-63.

66. Zelefsky MJ, Whitmore WF. Long-term results of retropubic permanent ^{125}iodine implantation of the prostate for clinically localized prostatic cancer. J Urol 1997;158:23-30.

Conseil d'Évaluation des Technologies de la Santé du Québec

Report – January 2000
(CETS 99-5 RE)

BRACHYTHERAPY AND PROSTATE CANCER

Report submitted to

the Minister of Research, Science and Technology of Québec

Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec

Information concerning this report or any other report published by the *Conseil d'évaluation des technologies de la santé* can be obtained by contacting the *Conseil*:

Conseil d'évaluation des technologies de la santé
201, boulevard Crémazie est, Bureau 1.03
Montréal (Québec) H2M 1L2

Telephone: (514) 873-2563
Fax: (514) 873-1369
E-mail: cets@msss.gouv.qc.ca
Web site address: http://www.msss.gouv.qc.ca/cets/

Legal deposit	Bibliothèque nationale du Québec, 2000
-	National Library of Canada
ISBN	2-550-35435-8

How to cite this report:

Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec (CETS). Brachytherapy and prostate cancer. (CETS 99-5 RE) Montréal: CETS, 2000, viii-21 p.

Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec

MANDATE

To promote and support health technology assessment, disseminate the results of the assessments and encourage their use in decision making by all stakeholders involved in the diffusion of these technologies.

To advise the Minister on matters concerning the introduction, diffusion and use of health technologies and, to this end, give advice based on the assessment of their effectiveness, safety and cost, their impact on the health-care system, and their economic, ethical and social implications.

THE CONSEIL'S MEMBERS

Renaldo N. Battista, MD
Epidemiologist

Denise Leclerc
Pharmacist

Jean-Marie Moutquin, MD
Obstetrician-gynecologist

Suzanne Nootens
Lawyer

Guy Rocher
Sociologist

The Conseil is normally made up of twelve members and is then waiting for the appointment of six new members by the Cabinet of the Government of Quebec.

DIRECTOR
Jean-Marie R. Lance

BRACHYTHERAPY AND PROSTATE CANCER

Prostate cancer is an important health problem in North America, although recent data suggest that incidence is declining. In effect, prostate cancer management is improving due to improvements in treatments including watchful waiting, radical prostatectomy and external-beam radiation therapy. However, both surgery and radiotherapy have significant side effects, particularly incontinence and impotence.

In this context, many clinicians have suggested a revival of brachytherapy or interstitial therapy - therapeutic radiation of a tumour by radioactive sources implanted directly into the tumour - in contrast to external-beam radiotherapy where the radiation source is located outside the patient.

Given this interest and a request from the *Centre Hospitalier Universitaire de Québec* (CHUQ), the *Conseil d'évaluation des technologies en santé* (CETS) decided to produce this evaluation report. This report summarises the evidence of brachytherapy's intended and unintended effects and compares these to treatments in current use. Cost and cost-effectiveness issues are also addressed and the report concludes with a statement on the status of brachytherapy in current practice.

The report concludes that the evidence is too weak to demonstrate either greater efficacy of brachytherapy compared to other treatments or better cost-effectiveness. However, complications appear to be much less frequent with brachytherapy. In sum, this technology remains experimental until data are available to confirm its efficacy, particularly among men wth localised, well-differentiated early stage prostate cancer with low pre-treatment PSA levels.

In disseminating this report, CETS wishes to provide the best possible information to the many policy-makers at different levels in Quebec's health-care network.

Renaldo N. Battista
President

SUMMARY

INTRODUCTION

Prostate cancer is an important health problem in Quebec as in Canada and the United States, although recent data suggest that incidence is declining. Researchers suggest that this decline can be explained by better prostate cancer management or improved treatment modalities. For adenomas localised to the prostate, usual care ranges from watchful waiting through radical prostatectomy and external-beam radiation (EBRT). However, both of these last two are associated with substantial side effects, particularly incontinence and impotence.

In this context, many clinicians have suggested a revival of brachytherapy or interstitial therapy - therapeutic radiation of a tumour by radioactive sources, (typically iodine 125, palladium 103, or iridium 192), implanted directly into the tumour - in contrast to external-beam radiotherapy where the radiation source is located outside the patient. Implanted radiation sources, introduced locally, offer the theoretical advantage of concentrating radiation on the target tissue and diminishing dispersion of radiation and subsequent damage of adjoining, non-cancerous tissue.

Brachytherapy dates from the 1970s, but at that time implantation was done by freehand methods, limiting efficacy and the therapy was never widely adopted. During the 1980s, it returned to favour with advances in imaging (particularly transrectal ultrasound and computerised tomography (CT) scanning), and improvements in algorithms for dosage calculations. In addition, reorientation of health services to favour technologies that reduce hospital utilisation and free up EBRT resources has favoured a reintroduction of brachytherapy. Last, for the growing number of older men who will be diagnosed with prostate cancer, brachytherapy, particularly for early-stage cancer, may minimise side effects and enhance quality of life.

This report summarises the evidence of brachytherapy's intended and unintended effects and compares these to treatments in current use. Cost and cost-effectiveness issues are also addressed, and the report concludes with a statement on the status of brachytherapy in current practice.

EFFICACY OF BRACHYTHERAPY : THE EVIDENCE

Evaluation of the efficacy of brachytherapy is based on 33 articles published between 1972 and 1999 classified by the strength of the evidence and by the presence or absence of data on prostate specific antigen (PSA) levels pre- and post-treatment. None of the reviewed studies were randomised clinical trials and only three were comparative studies with PSA information, all the other reporting case series. It is important to highlight the substantial variation in patient characteristics and outcome definitions in this body of evidence.

Most of the studies defined clinical outcomes in terms of freedom from biochemical failure based on PSA measurements at various post-treatment intervals. Although this indicator is of interest and easy to measure and interpret, it cannot replace therapeutic outcomes defined in terms of disease progression (i.e. recurrence-free, metastatic disease, death attributable to prostate cancer).

In summary, although two of the three comparative studies suggest that brachytherapy is superior to radical prostatectomy in terms of non-progression of PSA levels at seven years or recurrence-free survival, methodological weaknesses render these inconclusive. In addition, the third comparative study reports no significant difference for low-risk patients and this also applies to comparisons with EBRT. Case series, a weaker level of evidence and generally consi-

dered less compelling, suggest that if outcome is defined in terms of freedom from biochemical failure or negative biopsy rates, brachytherapy may be efficacious. However, although these results suggest that certain well-defined groups of patients can benefit from brachytherapy, the data are insufficient to clearly define who will benefit.

SIDE EFFECTS OF BRACHYTHERAPY

The data on complications are also weakened by a lack of comparability due to minimal detail regarding the definitions of the various complications. However, based on the published reports, side-effects of brachytherapy are largely local and self-limited. The reported case series suggest that rates of post-treatment impotence are lower among brachytherapy-treated males compared to surgically-treated males. Reported rates of incontinence are no worse and, among men with no history of transurethral resection of the prostate, lower than among surgically-treated men.

ECONOMIC ASPECTS

No Quebec or Canadian data on brachytherapy costs are available. Sparse data from centres in the United States suggest vast centre-to-centre variation in how patients are selected and managed. As for information on human and financial resources for optimal brachytherapy care, only extremely limited data exist. Several treatment centres have argued that their experience with brachytherapy demonstrates cost savings in comparison with EBRT or radical prostatectomy and that it also frees EBRT resources for other uses. Caution is required in interpreting these limited and even contradictory data, implying that definitive conclusions regarding the cost-effectiveness of brachytherapy are currently not possible.

CONCLUSION

Based on the three comparative studies and the case series literature, it is not possible to demonstrate an efficacy advantage of brachytherapy over existing treatments. Furthermore, it is also not possible to exclude the possibility that brachytherapy is less efficacious. However, reported adverse side effects, particularly impotence, are substantially less frequent with brachytherapy than either surgery or EBRT. No data on cost-effectiveness were located to substantiate claims by the promoters of brachytherapy that it is more cost-effective than EBRT.

Brachytherapy for prostate cancer is clearly not yet an accepted technology. Lacking direct evidence of its efficacy compared to watchful waiting or surgery or EBRT marks brachytherapy as an experimental therapy [2].

However, there is some agreement that brachytherapy might be of more benefit to men with early-stage, localised, well-differentiated prostate cancer and a low pre-treatment PSA level. Another promising avenue for brachytherapy is its use as a boost following moderate doses of EBRT for locally advanced disease. However, long-term results are still not available and randomised controlled trials are needed to confirm those different uses, to establish its comparative efficacy and to delineate the specific role of brachytherapy in prostate cancer management.

Evaluating brachytherapy's role in prostate cancer management will also require an evaluation of the settings and costs associated with delivering that treatment compared to the alternatives of surgery and EBRT.

ACKNOWLEDGMENTS

This report has been prepared at the request of the *Conseil d'évaluation des technologies de la santé* by **Matthew Hodge**, MDCM, Ph.D., an epidemiologist contracted by the *Conseil*. The *Conseil* wishes to acknowledge his input and the efforts of Jean-Marie R. Lance, economist and Director of the *Conseil*, in revising this document.

The *Conseil* also wishes to thank the following external reviewers who were instrumental in improving the final version of this report through their numerous comments.

Armen Garo Aprikian	Urologist, Assistant Professor, Department of Urology, McGill University Health Centre, Montreal (Quebec);
Véronique Benk	Radiologist, Department of Radiation Oncology, McGill University Health Centre, Montreal (Quebec);
Fred Saad	Urologist, Departement of Uro-oncology, Centre hospitalier universitaire de Montréal, Clinical Associate Professor, Departement of Surgery, Université de Montréal, Montreal (Quebec);
Padraig Warde	Radiologist, Department of Radiation Oncology, GU Oncology Site Group Leader, Princess Margaret Hospital and Associate Professor, Inter-Departmental Division of Oncology, University of Toronto, Toronto (Ontario).

Lastly, the *Conseil* wishes to thank Pierre Vincent, librarian, and Marc-André Thibodeau, library technician, for their bibliographical support and Maria-Edith Jacques, secretary, for word-processing the final version of this report.

CONTENTS

SUMMARY I

ACKNOWLEDGMENTS III

CONTENTS V

LIST OF TABLES VII

INTRODUCTION 1

DESCRIPTION OF THE TECHNOLOGY 1

BRACHYTHERAPY IN THE CONTEXT OF CHANGING HEALTH CARE SYSTEMS 2

EFFICACY 3

SIDE-EFFECTS 5

SERVICE ORGANISATION AND COST-EFFECTIVENESS 6

CONCLUSION 7

REFERENCES 21

LIST OF TABLES

TABLE 1 : CLASSIFICATION OF STUDIES ACCORDING TO LEVEL OF EVIDENCE 4

TABLE 2 : EFFICACY OF BRACHYTHERAPY : THE EVIDENCE 9

TABLE 3 : COMPLICATIONS OF BRACHYTHERAPY : THE EVIDENCE 18

INTRODUCTION

Prostate cancer is a growing health problem for Quebec males as men live longer and increasing use of serum tests for prostate specific antigen (PSA) detects disease that would have remained clinically undetectable until autopsy. Promoted by advocates of early detection, PSA testing is increasingly used to "screen" for prostate cancer among healthy males. In August 1995, the *Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec (CETS)* released an assessment of the benefits, health consequences and costs of prostate cancer screening, concluding that any health gains from population screening with PSA were at best uncertain and, even if realised, too small to justify a population screening program [10].

The 1995 report also noted that age-specific mortality attributed to prostate cancer had been rising by roughly 1.0% annually between 1970 and 1990 and that prostate cancer incidence was rising at 1.5% per year from 1984 to 1990. However, the situation is changing: according to a recent study by Quebec researchers [30], overall, age standardised rates declined by 23% in Quebec between 1991 and 1997 (that is from 33.1 to 25.4 per 100,000 person-years), and by 9.6% in Canada between 1991 and 1996 (from 31.2 to 28.2). Other preliminary Canadian data for 1999 confirm this downward trend [33], which parallels the situation in United States. According to the Quebec researchers, this phenomenon is more likely to be related to better prostate cancer management or improved treatment modalities. The decline in mortality rates occurred relatively early after the initiation of widespread screening with PSA, so that " it is unlikely that screeening has as yet contributed in a major way to the declinc [30] ".

Ninety-five per cent of prostate cancers are adenocarcinomas whose histology can be graded by the Gleason score. Gleason scores range from 2 to 10, increasing with decreasing differentiation of tumour cells, and are correlated with survival. Most prostate cancers are localised to the prostate gland at the time of diagnosis. Treatment for localised prostate cancer has generally involved surgery (i.e. radical prostatectomy), external-beam radiation therapy (EBRT), or watchful waiting. Both surgery and radiation therapy yield substantial side-effects, particularly incontinence and impotence. In this context, brachytherapy – a form of radiotherapy but localised – has sparked interest.

The 1995 report, noting the paucity of randomised trials comparing surgery and radiation therapy, examined case-fatality rates (CFR) and concluded that the difference between surgical and non-surgical management was less than 1% change in CFR [10, 61]. In the case of brachytherapy, direct comparisons with surgery or radiotherapy would be particularly valuable. Nevertheless, despite the absence of such comparative studies, the experience with brachytherapy's intended and adverse effects can be summarised and compared to that for alternatives. This is the intended objective of this brief report, which also discusses cost and cost-effectiveness issues and concludes with a statement on the status of this technology in current practice.

DESCRIPTION OF THE TECHNOLOGY

Brachytherapy or interstitial therapy refers to therapeutic radiation delivery from locally implanted sources in contrast to external-beam radiation where the source is outside the patient. Locally implanted sources offer the theoretical advantage of less radiation dissipation into interposed tissues and thus, less damage to adjacent non-cancerous tissues. As a result, higher doses

can be delivered to the prostate than would be possible with EBRT. Sources of radiation have expanded from the original iodine-125 (I-125) "seeds" to include other isotopes such as palladium-103, iridium-192 and gold-198. In addition, some investigators have published results of brachytherapy supplemented with EBRT.

The brachytherapy technique was first developed using I-125 seeds placed retropubically by a freehand method, typically at the time of pelvic node dissection [63]. In this approach, the surgeon literally "seeds" the prostate by inserting the radioactive material into the gland by hand, unguided by corroborating imaging information. This original freehand technique was initially heralded as a vast improvement over EBRT, but published case series from the 1970s reported high rates of local recurrence of disease and the therapy, never widely adopted, fell out of favour by the early 1980s [42].

During the mid-1980s, two technical factors combined to spark renewed interest in brachytherapy. The first of these is improved source placement using transrectal ultrasound (TRUS)-guided needles to place the seeds in the prostate [20]. Real-time, three-dimensional information about prostate volume and location increases the likelihood that the radioactive source is delivered into the optimal tumour location. The second is improved algorithms for measuring prostate volumes and for treatment planning to standardise radiation dosimetry, improving delivery of planned doses to the desired location.

Advances in imaging, particularly TRUS and the almost-ubiquitous availability of CT scanning, have not only had technical implications but have made the surgical approach required for freehand placement redundant. With less emphasis on surgical staging of prostate cancer, freehand placement today would require the patient to undergo an invasive surgical procedure merely to have the seeds inserted. In addition to its role in non-surgical staging, CT scanning has also been used to validate seed placement.

BRACHYTHERAPY IN THE CONTEXT OF CHANGING HEALTH CARE SYSTEMS

Brachytherapy is then less a new technology than one which, when initially introduced, achieved little adoption due in part to low efficacy. Its recent renaissance is not due to changes in the technology itself but to advances in ancillary areas of imaging and treatment planning. Furthermore, its return to prominence is also driven by fundamental changes in health care delivery and demographics.

Both EBRT and prostate surgery require substantial infrastructure. For EBRT, this includes not only the radiation equipment but also the institutional setting for daily or weekly visits, often over a period of weeks to months. The English language brachytherapy literature is largely from U.S. centres. Many authors make reference to the markedly reduced number of hospital visits for brachytherapy compared to conventional EBRT. Since the "seeds" once implanted require no medical infrastructure, patients need not make the daily/weekly visits for EBRT. This literature is replete with vague but unsubstantiated claims about the cost-effectiveness of brachytherapy.

The demographic factor arises from rapid growth in the number of older males and the increasing proportion of them who are being diagnosed with prostate cancer by serum PSA testing. For example, in Quebec, the number of PSA tests has increased ten-fold since 1990. Particularly when used in asymptomatic males, this is likely to shift the distribution of stage of prostate cancer to earlier stages, stoking demand for treatment for early stage prostate cancer.

In this population of essentially well males, less invasive therapies requiring few visits to the physician or hospital are particularly important. Such therapies enable men to continue working and living their lives with minimal medicalization. For health care systems, this translates into the potential for more cost-effective care delivery. At the same time, the willingness of such essentially healthy males to accept treatments with substantial side effects is likely limited. As a result, brachytherapy has received a second look in part for technical reasons but importantly for reasons less connected with its efficacy than with the health care settings and patient populations where it is used.

EFFICACY

The brachytherapy literature, while growing, is marked by wide variation in admissibility criteria for patients, outcome definition, and follow-up. While brachytherapy was first reported in 1913 [34], the first significant case series dates to 1972. Thirty-three papers from 1972 through 1999 were reviewed for this project. The main sources of information were the Medline database and reference lists of identified papers. In order to appraise the literature not only in quantity terms but also in quality terms, Table 1 outlines a typology of evidence and the number of papers falling in each of the categories.

PSA information's influence in the ranking reflects the growing body of evidence indicating that PSA levels, pre- and post-treatment, are the most important predictor of treatment outcome. Reflecting this view, two reviews, one published in 1997 [53], and updated by the same authors in 1998 [54], limited their contributing studies to those in which both pre-treatment and post-treatment PSA levels were available. The 1998 review found only 8 articles meeting these criteria, four of which used brachytherapy alone and four using combinations of brachytherapy and EBRT. The 1997 review noted that only 5 of 30 brachytherapy papers met these criteria. While these articles represent the best available evidence, they remain level 5 evidence. Our own review includes more recent papers and less strict selection criteria.

No randomised studies comparing brachytherapy to other treatments were identified. The English language literature consists almost entirely of case series, level 5 and 6 evidence. Medline searches of abstracts from literature in languages other than English did not identify any level 1 or 2 studies. Three level 3 studies were identified. One compares a brachytherapy series from Washington State to a series of surgically-treated men from Baltimore [36]. The authors, based in Baltimore, noted that defining biochemical failure as a PSA level > 0.5 ng/ml was most compatible with the definition used in surgical series. Using this definition, the single comparative study, a relatively-weak, matched series design, where the matching methods were poorly described, reported seven-year freedom from progression of 79 % among men treated with brachytherapy compared to 97.8 % among men treated with surgery [36].

In a retrospective comparative study [43], patients having undergone a radical retropubic prostatectomy (all performed by the same surgeon) were matched for similar pre-treatment clinicopathological characteristics with men treated with I-125 brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer (data from another series [42]). The operated patients were sampled from a sub-group of men, having a Gleason score

Table 1 : Classification of Studies According to Level of Evidence

Strength of Evidence	Study description	Number of Studies Reviewed
Strong - Level 1	RCT with pre- and post-treatment PSA information	0
Level 2	RCT without PSA information	0
Level 3	Comparative study with pre- and post-treatment PSA information	3
Level 4	Comparative study without PSA information	0
Level 5	Case series with pre- and post-treatment PSA information	17
Weak - Level 6	Case series without PSA information	13

RCT : Randomised-controlled trial

6 or less on preoperative needle biopsy, a preoperative serum prostate specific antigen (PSA) value available and clinical stage T1 or T2 disease according to TNM (tumours, nodes, metastases) system.

To avoid a possible chance extreme result from one random sample, the authors estimated 7-year recurrence-free survival in five computer generated random samples of the study population. Mean 7-year recurrence-free survival was 84 % (95 % confidence intervals, 78-89 %) for the radical prostatectomy series compared to 79 % (confidence interval not provided) for the I-125 brachytherapy series. However, the authors pointed out that no definitive conclusions about the relative efficacy of one treatment modality over the other one can be made using this type of design and that " comparisons are confounded by residual differences in clinicopathological features of tumours between groups and different treatment end points to determine outcomes " [43].

The other level 3 study reports a three-group comparison among men treated surgically with EBRT or brachytherapy in which no statistically significant differences in relative risk of biochemical failure were noted for low-risk men, (stage T1c/T2a and Gleason score < 7 and PSA ≤ 10 ng/mL) [13]. Men with intermediate, (stage T2b and Gleason score = 7 and PSA > 10 and ≤ 20 ng/mL) or high risk, (stage T2c or Gleason score > 7 or PSA > 20 ng/mL) had a statistically significant three-fold higher relative risk of biochemical failure if treated with brachytherapy rather than surgery or EBRT [13].

In addition, a paper presented at the October, 1998 American Society for Therapeutic Radiology and Oncology meetings reportedly found no difference in 5 year recurrence among a series of brachytherapy-treated men compared to an EBRT series of men [16].

Table 2, entitled " Efficacy of Brachytherapy: The Evidence " and appearing at the end of the report, details the evidence ranked in terms of strength. Assessing these studies is complicated by the wide variation in patient characteristics and outcomes. Even among the relatively few studies reporting pre- and post-treatment PSA information, outcome definition varies widely.

Most recent studies report some form of freedom from clinical or biochemical failure as the pri-

mary outcome, yet definitions of biochemical failure include serum PSA levels above various cut-off values, two or three consecutive increases in PSA levels, and various combinations of these definitions. The rationale for these biochemical measures arises in part from the low mortality among these men, meaning that mortality outcomes are too few for inference, and for comparison with surgical or EBRT series. In addition, biopsy results have also been used to classify patients as successfully treated or not [35, 38].

Based on the level 5 evidence, freedom from biochemical failure, however defined, at times from one to seven years, ranges from 74-98 % among men with low pre-treatment PSA to 33-80 % levels among men with high pre-treatment PSA levels. Negative biopsy rates range from 80 % to 55 % at one year. Biopsy-negative rates are likely to increase with time, and longer follow-up from the pre-PSA era indicates that as many as 97 % of patients with early-stage (A2) cancer will have negative biopsies at two years, but this figure should not be equated with the cure rate.

Care must be taken not to overestimate the depth of the data reported in the studies noted in Table 2. In several cases, brachytherapy centres have published papers that describe some part of previously published cohorts. In addition, the outcomes from centres with substantial experience are unlikely to be achieved in centres newly adopting this treatment. While the case series are important to appreciate the evolution of technique, the absence of comparative studies and of details about patient selection for these series, coupled with variable outcome definitions, weakens the value of this evidence for addressing the question of whether brachytherapy is an efficacious treatment for prostate cancer. With regard to outcomes, it must be pointed out that PSA-based measures do not replace the primary outcome of therapy, which remains clinical disease status, such as presence of metastases and death due to prostate cancer. Thus, the brachytherapy evidence is generally of poor quality. Taken together, the levels 5 and 6 case series evidence suggest that men with early-stage, localised, well-differentiated prostate cancer and a low pre-treatment PSA level have the best outcome defined in terms of freedom from biochemical failure. Some clinicians and researchers use those results to propose that optimal candidates for permanent seed implantation should be that selected group of men [13, 18, 37, 41]. However, there is insufficient evidence to make robust inferences about the relative efficacy of brachytherapy compared to other treatment modalities. There is also insufficient evidence to compare brachytherapy to watchful waiting.

SIDE-EFFECTS

Sidestepping efficacy, proponents of brachytherapy have made some of their strongest claims for its role in terms of reduced morbidity. Despite little agreement on what constitutes report-worthy impotence or incontinence, this claim is important as men with localised, well-differentiated, early-stage prostate cancer are persons with generally high pre-treatment functioning. Again, data on complications are plagued by a lack of comparability due to minimal detail regarding the definitions of the various complications.

For comparison, the 1995 CETS report noted that radical prostatectomy was associated with a 2 % risk of severe long-term urinary incontinence, a 57 % risk of impotence among previously potent men, and an intraoperative death rate of 1/300 [10]. Complications associated with radical prostatectomy may be reduced as the procedure is performed more often and wider use of the nerve-sparing operation should reduce impotence rates. However, a recent study found that postoperative sexual function is improved to a lesser extent than previously reported and that

the benefit of nerve preservation might be the result of patient selection and not of the technique per se [52]. Another study assessing health-related quality of life of prostate cancer patients treated with ERBT reported that impotence occurs in 50-70 % of men after treatment and that long term bowel damage causing symptoms of rectal urgency and diarrhea is not uncommon [27].

Table 3, entitled "Complications of Brachytherapy: The Evidence", and which is found at the end of the report, gives details about complication rates as reported in different studies.

Among the brachytherapy case series reporting rates of impotence, all are substantially lower than 57 %. Not all series include data on complications, but among those that do rates of impotence reported range from 0 to 34 %. This preservation of erectile function in the majority of patients is an important aspect of their quality of life after treatment [3]. Data on incontinence are similarly variable but reported incontinence risk is consistently on the order of 1 % among men with no previous transurethral resection of the prostate (TURP) and up to 12.5 % among men with previous TURP [6, 42].

Reported rates of proctitis are higher than in reported surgical series but lower than reported in conventional EBRT series, presumably due to the lower doses of radiation to adjacent tissue. A unique complication of brachytherapy is pulmonary embolization of the seeds, noted incidentally on chest x-rays and reported to be of no health consequence [32].

In sum, data on complications of brachytherapy has yet to be collected in a consistent manner. Based on the published reports, side-effects are largely local and self-limited. The reported case series suggest that rates of post-treatment impotence are lower among brachytherapy-treated males compared to surgically-treated males. Reported rates of incontinence are no worse and, among men with no history of TURP, lower than among surgically-treated males.

SERVICE ORGANISATION AND COST-EFFECTIVENESS

Canadian or Quebec data on brachytherapy are essentially non-existent. The sparse data available from the U.S. suggest vast centre-to-centre variation in how patients are selected and managed. A 1997 survey of American urologists found that few referred patients for brachytherapy and that their staging practices varied widely, with 84% of urologists ordering bone scans as part of staging despite evidence of very low yields from these investigations [5].

The strongest evidence regarding service organisation comes from a 1998 survey of brachytherapy centres. Thirty-five of seventy American brachytherapists responded to the questionnaire. The data gathered from respondents indicated that there is wide variation in maximum Gleason scores and PSA levels used for patient selection for brachytherapy and wide variation in physics and dosimetry practice [39, 40]. The same authors reported that responding programs had a median of 2 radiation oncologists and three urologists involved at their institutions. Five programs reported no direct involvement of urologists and most reported some number of specially trained support staff including nurses, technologists and ultrasonographers in addition to the radiation support personnel. The mean number of personnel involved in the operative implant procedure was 3.6 [39].

From the extremely limited information available, no definitive conclusions about cost-effectiveness can be made. If brachytherapy is considered to be as efficacious as prostatectomy and EBRT, it is reasonable that there would be some reduction in direct costs of care. A 1998 proposal from the *Centre Hospitalier Universi-*

taire de Québec (CHUQ) based on charges, suggests that costs per case of brachytherapy are $2986 with I-125 (seeds' cost is $2000) or $5486 with Pd-103 (seeds' cost is $4500) in their centre compared to $4560 for EBRT and $6318 for prostatectomy (letter of Dr Jean Roy, Head of the Department of Radio-Oncology, to Dr Benoît Dumais, Director, Diagnostic, Clinical and Hospital Services, *Centre hospitalier universitaire de Québec*).

These figures should be interpreted with caution, however, as they appear to be based largely on physician and technical fees only and do not include overhead and equipment cost, and most other personnel and supplies. Other treatment centres also claim that the average cost of brachytherapy, as opposed to external beam radiation and radical prostatectomy, is significantly less, both in dollars, hospital time and recuperation time. Their argument is that this procedure is done in an outpatient setting with negligible intraoperative morbidity, avoids a hospital stay (compared to radical prostactectomy) and does not require repetitive treatments as for EBRT.

However, the situation might be different. According to a recent paper, the average total charges for brachytherapy (BT) are significantly higher than those for radical retropubic prostatectomy (RPP) [56]. Data were collected on 35 consecutive patients (RRP: 16 and BT: 19) and resulted in average total charges of US $15,097 ± 5,232 (including an average charge of $1,897 for 3.8 days of hospital stay) for the RPP group and $21,025 ± 1,292 in the BT group (including an average hospital stay of 0.18 day for a mean charge of $82). The $5,928 difference was significant ($p < 0.0001$). The higher charges for BT came from dosimetry calculations, the seeds themselves (15 cases with P-103 for a cost of $7,506 and 4 cases with I-125 for a cost for $3,838) and the interstitial application complex. The authors mention that charges for complications are not adequately reported in both groups and that their data do not reflect the costs of recovery and loss of work time. These last two factors, which are expected to be higher in the prostatectomy group, might offset the higher charges for men treated with BT.

In addition, expansion of brachytherapy may lead to price increases for radioactive seeds in jurisdictions where only a single supplier exists, but the situation might be the opposite if more companies enter the market following an increase in the number of procedures done.

Data on costs of delivering brachytherapy, particularly in settings where EBRT treatment of early-stage prostate cancer uses substantial resources, are clearly needed. In a health care system committed to radiation treatment of early-stage prostate cancer, brachytherapy may be more cost-effective if its introduction frees EBRT resources for treating other tumours for which there are fewer therapeutic options. It must be stressed, however, that this is at best a hypothetical proposition and that, notwithstanding the claims of brachytherapy promoters, no evidence or evaluation of these claims is possible based on current information. In fact, if brachytherapy is also used in combination with EBRT for more advanced prostate cancers or for cases with high-risk of recurrence, very few EBRT resources will be freed.

CONCLUSION

Based on the three comparative studies and the case series literature, it is not possible to demonstrate an efficacy advantage of brachytherapy over existing treatments. Furthermore, it is also not possible to exclude the possibility that brachytherapy is less efficacious. However, reported adverse side effects, particularly impotence, are substantially less frequent with brachytherapy than either surgery or EBRT. No data on cost-effectiveness were located to sub-

stantiate claims by the promoters of brachytherapy that it is more cost-effective than EBRT.

Brachytherapy for prostate cancer is clearly not yet an accepted technology. Lacking direct evidence of its efficacy compared to watchful waiting or surgery or EBRT marks brachytherapy as an experimental therapy [2].

However, there is some agreement that brachytherapy might be of more benefit to men with early-stage, localised, well-differentiated rostate cancer and a low pre-treatment PSA level. Another promising avenue for brachytherapy is its use as a boost following moderate doses of EBRT for locally advanced disease [37]. However, long-term results are still not available and randomised-controlled trials are needed to confirm those different uses, to establish its comparative efficacy and to delineate the specific role of brachytherapy in prostate cancer management.

An interesting additional feature is the extent to which innovation in care delivery has led to its renaissance, especially advances in imaging (transrectal ultrasound and CT scanning), which facilitate seed placement, and improved algorithms for dosimetry calculations. Evaluating brachytherapy's role in prostate cancer management will also require an evaluation of the settings and costs associated with delivering that treatment compared to the alternatives of surgery and EBRT [60].

Table 2 : Efficacy of Brachytherapy: The Evidence•

REF.	# Subjects & Follow-up	Patient Characteristics			Isotope	Outcome	Result
		Stage	Gleason Score	PSA level			
LEVEL 1 EVIDENCE: RCT WITH PRE- AND POST-TREATMENT PSA INFORMATION							
No studies identified							
LEVEL 2 EVIDENCE: RCT WITHOUT PSA INFORMATION							
No studies identified							
LEVEL 3 Evidence: Comparative studies with pre- and post-treatment PSA information							
Polascik 1998 [36]	Matched series of 122 men treated with brachytherapy & 76 with surgery Mean F/U: 83.2 months	Surgical series had more T1b tumors and fewer T1c than radiation series			I-125 TRUS (n=122)	Freedom from PSA progression (PSA > 5 for radiation, > 0.2 for surgery) at 7 years	**Surgery**: 97.8% **Rtx**: 79%
D'Amico 1998 [13]	Series of 888 men treated with surgery, 218 with brachytherapy & 766 with EBRT Median F/U: 38-41 months	**T1c:** 256/222/72 **T2a:** 388/246/103 **T2b:** 93/141/12 **T2c:** 151/157/31 (surgery/EBRT/ brachytherapy)	**2-4:** 164/109/16 **5-6:** 517/376/157 **7:** 133/192/39 **8-10:** 74/89/6	**0-4:** 85/77/21 **4.1-10:** 510/329/148 **10.1-20:** 210/198/40 **> 20:** 83/162/9	Pd-103 TRUS (n=152 also given adjuvant androgen therapy)	Actuarial freedom from 3 consecutive rising PSA values at least 3 months apart at 5 years	**Low-risk:** RR=1.1 for brachytherapy or EBRT compared to surgery **Intermediate** E RISK: RR=3.1 **High risk:** RR=3.0

• The table below summarises the evidence by the levels shown in Table 1. Two systems of staging are reported in the literature, the older A,B,C,D surgical staging and the currently used TNM (tumor, nodes, metastases) system. Under PSA level, the categories are those used by the authors of each study. There is, however, general agreement that PSA levels less than 4 are "normal". An explanation of abbreviations is presented at the end of the table.

Table 2 (Cont'd) : Efficacy of Brachytherapy: The Evidence

REF.	# Subjects & Follow-up	Patient Characteristics			Isotope	Outcome	Result
		Stage	Gleason Score	PSA level			
Ramos 1999 [43]	Matched random sampled series of 299 men treated with surgery & 122 with brachytherapy [41] Mean age: 62 ±7 Mean F/U: 60 months	**T1a**: 9/5 **T1b**: 13/4 **T1c**: 64/19 **T2a**: 162/76 **T2b**: 48/17 **T2c**: 3/1	**2**: 22/10 **3**: 45/17 **4**: 81/34 **5**: 110/45 **6**: 40/16	**0-4**: 131/54 **4.1-10**: 101/42 **> 10**: 67/26	I-125 TRUS	Actuarial freedom from from PSA progression greater > 0.3 ng/ml, local recurrence or distant metastasis	**Surgery:** 84% (95% CI: 78 to 89) Rtx: 79% (CI not reported)
LEVEL 4 Evidence: Comparative studies without PSA information No studies identified							
LEVEL 5 Evidence: case series with pre- and post-treatment PSA information							
Ragde 1997 [47]	126 (data on 122) median age=70 mean F/U: 65.4 months	**T1a**: 5 **T1b**: 4 **T1c**: 19 **T2a**: 76 **T2b**: 17 **T2c**: 1	**2**: 10 **3**: 17 **4**: 34 **5**: 45 **6**: 16	**0-4**: 54 **4.1-10**: 42 **10.1-20**: 19 **20.1-40**: 6 **> 40**: 1	I-125 TRUS	Actuarial freedom from PSA > 1.0 @ 7 years (n=23 at risk)	87%
Beyer 1997 [6]	499 (data on 489) median age=74 median F/U: 34 months	**T1a**: 64 **T2a**: 260 **T2b**: 117 **T2c**: 48	**2-4**: 106 **5-6**: 306 **7-10**: 61 **ND**: 16	**≤ 4**: 20% **> 4**: 80%	I-125 TRUS	Biochemical disease-free survival (PSA ≤ 4), @ 5 years, by baseline PSA	**≤ 4:** 94% **≤ 10:** 70% **>10:** 39%
Prestidge 1997 [38]	402 of whom 201 had post-treatment biopsy	**T1a**: 8 **T1b**: 11 **T1c**: 88 **T2a**: 250 **T2b**: 40 **T2c**: 5	**2-4**: 158 **5-6**: 199 **≥ 7**: 37 **ND**: 13	**0.1-1.0**: 6 **1.1-4.0**: 91 **4.1-10.0**: 208 **> 10**: 96 **ND**: 1	I-125 TRUS	Negative biopsy (no time given, some patients had multiple biopsies)	161/201 (80.1%)

Table 2 (Cont'd) : Efficacy of Brachytherapy: The Evidence

REF.	# Subjects & Follow-up	Patient Characteristics			Isotope	Outcome	Result
		Stage	Gleason Score	PSA level			
Stokes 1997 [48]	142 mean age = 74 median F/U: 30 months	**T1b**: 13 **T1c**: 8 **T2a**: 63 **T2b**: 46 **T2c**: 12	all ≤ 7	Mean PSA = 10.6	I-125 TRUS	Disease-free survival @ 2 years (median f/u=30 months)	90%
Sharkey 1998 [45]	474 (data on 434) mean age = 73		**2-4**: 13.4% **5-6**: 60.1% ≥ 7: 26.5%	< **10**: 81%	Pd-103 TRUS & preoperative hormone therapy if Gleason > 7	PSA < 1.5 @ 1 year, by baseline PSA (brachytherapy only) **: results appear impenetrable without time course or clear description of method of analysis	**0-4**: 90% **4.1-10**: 72% **10.1-20**:53% **> 20**: 33%
Mate 1998 [29]	104 mean age=68.6 median F/U: 45 months	**T1b**: 1 **T1c**: 31 **T2a**: 28 **T2b**: 24 **T2c**: 9 **T3a**: 8 **T3c**: 3		**> 4**: 90%	Ir-192 TRUS & EBRT	Freedom from 3 consecutive increases in PSA (variable testing intervals), by baseline PSA	**< 10**: 93% **10-20**: 90% **> 20**: 60%
Zeitlin 1998 [64]	212 mean age=67 mean F/U: 33 months	**T1b**: 4 **T1c**: 107 **T2a**: 34 **T2b**: 30 **T2c**: 5 **T3**: 32	**2-4**: 49 **5-6**: 94 **7**: 49 **8-10**: 20	≤ **4**: 11 **4.1-10.0**: 82 **10.1-15.0**: 44 **15.1-20.0**: 31 **> 20**: 44	**Gleason 2-6**: I-125 TRUS & EBRT Gleason 7-10: Pd-103 TRUS & EBRT	PSA ≤ 0.5, by baseline PSA	**> 20**: 72% ≥ **20**: 95%

Table 2 (Cont'd) : Efficacy of Brachytherapy: The Evidence

REF.	# Subjects & Follow-up	Patient Characteristics			Isotope	Outcome	Result
		Stage	Gleason Score	PSA level			
Arterberry 1993 [4]	27 (data on 21) median age=67 mean F/U: 13 months	**A:** 1 **B:** 17 **C:** 1 **D:** 2		**> 4:** 17/18 stage A or B	I-125 TRUS	PSA < 4.0 @ 6 months	13/17
Dattoli 1996 [15]	73 median age=71	**T2a:** 2 **T2b:** 16 **T2c:** 19 **T3:** 36	**4:** 5 **5:** 9 **6:** 19 **7:** 26 **8:** 8 **9:** 6	**< 15:** 41 **≥ 15:** 32	Pd-103 & EBRT	Actuarial freedom from PSA > 1.0 at 3 years	79%
Wallner 1994 [59]	62 median age=67 median F/U: 19 months	**T1b:** 2 **T1c:** 13 **T2a:** 25 **T2b:** 17 **T2c:** 5		**≤ 4:** 4 **> 4:** 56 **ND:** 2	I-125	Actuarial biochemical disease freedom @ 24 months by post-treatment PSA level	**< 4:** 94% **< 2:** 85% **< 1:** 74%
Kaye 1995 [23]	132 (data on 86) mean age=70 mean F/U: 26.1 months	**T1b:** 5 **T2:** 71 **T3:** 10	**< 7:** 64 **≥ 7:** 22	**≤ 4:** 16 **> 4:** 70	I-125 (n=47) I-125 & EBRT (n=39) TRUS	PSA-progression-free survival (nadir PSA < 4, no increase > 2, and PSA< 4 after reaching nadir) @ 26.1 months	88%
						Negative biopsy at one year	55%
Kaye 1995 [22]	76 (note this is the T1 & T2 patients reported in [23] mean age=71 mean F/U: 26.3 months	**T1:** 5 **T2:** 71	**< 7:** 60 **≥ 7:** 16	**≤ 4:** 16 **> 4 :** 60	As in ref [23]	PSA < 4.0 post-treatment	97.7%

Table 2 (Cont'd) : Efficacy of Brachytherapy: The Evidence

REF.	# Subjects & Follow-up	PATIENT CHARACTERISTICS			Isotope	Outcome	Result
		Stage	Gleason Score	PSA level			
Kaye 1995 [22] (cont'd)						Complete progression-free survival (PSA < 4.0, DRE negative, biopsy negative)	56.3%
Blasko 1995 [7]	197 mean age=70 median F/U: 3 years	**T1b:** 5 **T1c:** 33 **T2a:** 139 **T2b:** 21	**2-4:** 105 **5-6:** 87 **ND:** 5	**Elevated:** 138	I-125 TRUS	Actuarial freedom from biochemical failure (PSA > 4, two consecutive increasing values of PSA, PSA greater than baseline value in those where baseline < 4.0), by initial PSA	**<4:** 98% **4-10:** 90% **10-20:** 89% **>20:** 80%
Stromberg 1995 [51]	48 (data on 33) mean age=67 median F/U: 13 months	**T2b:** 9 **T2c:** 17 **T3:** 7	**< 8:** 8 **≥ 8:** 25	**≤ 4:** 1 **> 4:** 32	Ir-192 TRUS & EBRT	PSA ≤ 4	29/32
Stock 1996 [46]	97 median age=69 median F/U: 18 months	**T1b:** 4 **T1c:** 9 **T2a:** 22 **T2b:** 52 **T2c:** 10	**2-4:** 31 **5-6:** 49 **≥ 7:** 17	**≤ 4:** 12 **4.1-10:** 32 **10.1-20:** 29 **> 20:** 24	I-125 TRUS (Gleason < 7) Pd-103 TRUS (Gleason ≥ 7)	Biochemical failure at two years (two consecutive PSA increases from nadir or PSA >1 ng/mL for hormone-treated), by initial PSA	**≤ 10:** 83% **10.1-20:** 82% **> 20:** 58%
Wallner 1996 [58]	92 median age=67 median F/U: 3 years	**T1b:** 2 **T1c:** 32 **T2a:** 33 **T2b:** 22 **T2c:** 3	**2-4:** 27 **5-7:** 64 **ND:** 1	**0-4:** 7 **4-10:** 43 **10-20:** 29 **> 20:** 12 **ND:** 1	I-125 TRUS	Actuarial freedom from biochemical failure (PSA > 1.0 ng/ml) by initial PSA @ 4 years	**≤ 4:** 100% **4-10:** 80% **> 10:** 43%

Table 2 (Cont'd) Efficacy of Brachytherapy: The Evidence

REF.	# Subjects & Follow-up	PATIENT CHARACTERISTICS			Isotope	Outcome	Result
		Stage	Gleason Score	PSA level			
Stone 1995 [49]	71 mean F/U: 2 years	**T1b:** 3 **T1c:** 5 **T2a:** 16 **T2b:** 42 **T2c:** 5	**2-4:** 27 **5-6:** 34 **>6:** 10	**0-4:** 8 **4.1-10:** 23 **10.1-20:** 22 **> 20:** 18	I-125 or Pd-103 TRUS (n=60)	Positive biopsy at varying times	6/36
LEVEL 6 Evidence: Case series without PSA information							
Paul 1997 [35]	40 mean F/U: 74 months	**T1:** 5 **T2:** 18 **T3:** 17			Ir-192 TRUS	Negative biopsy at 18 months	**T1:** 4/4 (100%) **T2:** 10/14 (71%) **T3:** 7/14 (50%)
						Proportion alive at median follow-up of 74 months	35/40 (87.5%)
						Actuarial freedom from PSA > 0.5 @ 7 years (n=23 at risk)	79%
						Actuarial freedom from biochemical progression (2 consecutive PSA increases) @ 7 years	89%
Vijverberg 1993 [55]	52 (data on 46) mean age=71	**T0,pT1:** 1 **T2:** 23 **T2-T3:** 21 **T3:** 1				Negative biopsy at 6, 12, 24, & 48 months	**6 m:** 22% **12 m:** 33% **24 m:** 40% **48 m:** 50%
						Palpable residual tumor at 24 months	10%
						Persistent hypoechoic areas on TRUS	35%

Table 2 (Cont'd) Efficacy of Brachytherapy: The Evidence

REF.	# Subjects & Follow-up	Patient Characteristics			Isotope	Outcome	Result
		Stage	Gleason Score	PSA level			
Zelefsky 1997 [66]	1078 median age=61 median F/U: 11 years Note: 403 of these patients were followed with serial PSA once the test became available in 1987	**B1**: 234 **B2**: 472 **B3**: 145 **C**: 227			I-125 & pelvic node dissection	recurrence-free survival @ 5 years	59% (+ nodes: 39%, - nodes: 69%)
						recurrence-free survival @ 10 years	36% (+ nodes: 20%, - nodes: 44%)
						Recurrence-free survival @ 15 years	15% (+ nodes: 14%, - nodes: 24%
						Clinical disease-free survival @ 5 years	83%
						Disease-free survival @ 5 years (median f/u=30 months)	76%
						Recurrence (no time period given) by baseline PSA	**≤ 4**: 0/23 (0 %) **4-10**: 9/63 (14.3%) **10.1-20**: 8/39 (20.5%) **>20.1**: 7/13 (53.8%)
Critz 1996 [11]	538 (data on 536) median F/U: 40 months	**T1a**: 11 **T1b**: 46 **T1c**: 119 **T2a**: 150 **T2b**: 156 **T2c**: 54	**2-4**: 220 **5-7**: 253 **8-10**: 56		I-125 & EBRT	Disease-free survival @ 5 years, by lowest PSA nadir (uncorrected for number of PSA tests)	**≤ 0.5**: 95% **0.6-1.0**: 29% **>1.0**: 0%
						PSA < 1.5 @ 4 years, by baseline PSA (brachytherapy only)	**0-4**: 90% **4.1-10**: 76% **10.1-20**:50% **>20**: 100%

Table 2 (Cont'd) Efficacy of Brachytherapy: The Evidence

REF.	# Subjects & Follow-up	Patient Characteristics			Isotope	Outcome	Result
		Stage	Gleason Score	PSA level			
Lannon 1993 [25]	180 mean age=67.1	**A2:** 38 **B1:** 38 **B2:** 87 **C:** 31			Au-198 & EBRT	Negative biopsy @ 2 years, by initial stage	**A2:** 97% **B1:** 94% **B2:** 77% **C:** 87%
						Actuarial 10 yr. Disease-free survival by stage	**A2:** 83% **B1:** 91% **B2:** 64% **C:** 51%
Stromberg 1993 [50]	57 mean age=63.3 median F/U: 72 months	**B2:** 5 **C:** 52	<7: 23 ≥ 7: 34		Ir-192 & EBRT & pelvic lymph node dissection	Actuarial 5 yr. survival by Gleason score	< 7: 96% ≥ 7: 77%
						Actuarial 5 yr. disease-free survival by Gleason score	< 7: 75% ≥ 7: 55%
Adolfsson 1994 [1]	37 median age=68 mean F/U: 62 months	**T1:** 1 **T2:** 16 **T3:** 19 **ND:** 1			I-125	Freedom from progression @ 5 years	57%
						Freedom from distant metastases @ 5 years	70%
Hochstetler 1995 [19]	177 (data on 157) median age=71 median F/U: 48 months	**A2:** 19 **B1:** 24 **B2:** 53 **C:** 60			Au-198 TRUS	Survival @ median follow-up of 48 months	78%
Loening 1993 [28]	31 (subset of ref. 38, comprising men with recurrence after EBRT)	**A2:** 2 **B1:** 3 **B2:** 9 **C:** 13 **D1:** 4			Au-198 TRUS	Negative biopsy at one year	6/15

Table 2 (Cont'd) Efficacy of Brachytherapy: The Evidence

REF.	# Subjects & Follow-up	Patient Characteristics			Isotope	Outcome	Result
		Stage	Gleason Score	PSA level			
Weyrich 1993 [62]	132	**A2:** 11 **B1:** 32 **B2:** 54 **C1:** 35			I-125 & pelvic lymph node dissection with EBRT for positive nodes	Disease-free (PSA < 4.0, negative DRE, negative biopsy) @ 5 years	59%
						Disease-free (PSA < 4.0, negative DRE, negative biopsy) @ 10 years	47%
Charyulu 1979 [9]	46 (data on 32)	**B:** 16 **C:** 16			I-125 & pelvic node dissection with EBRT (16) or no EBRT (16)	Survival after minimum 2 years follow-up among 17 patients with positive lymph nodes	8/17
D'Addessi 1995 [12]	63 mean age=65 mean F/U: 55 months	**T1:** 21 **T2:** 42			I-125 & pelvic node dissection	No evidence of disease (unclear definition) by stage @ 10 years	**T1:** 53% **T2:** 52%
						Overall survival by stage @ 10 years	**T1:** 71% **T2:** 57%
Roeleveld 1996 [44]	75 median F/U: 103 months	**T0:** 1 **T1:** 14 **T2:** 60			I-125 retropubi-cally & pelvic node dissection	Survival @ 5 years Survival @ 10 years	74% 42%

Abbreviations:

CI: Confidence interval
DRE: digital rectal examination
EBRT: external-beam radiation therapy
PSA: prostate-specific antigen
RCT: randomised-controlled trial
RR: relative risk
TRUS: transrectal ultrasound
Ir-192: iridium 192
I-125: iodine 125
Pd-103: palladium 103
Au-198: gold 198
ND: no data

Table 3 : Complications of Brachytherapy: The Evidence

REF.	# Subjects	Genitourinary Complications			Other complications
		Impotence	Incontinence	Other	
Ragde 1997 [42]	126		Previous TURP: 6/48 (12.5%) no TURP: 0/70	Urethral stricture: 17/118 (14.4%)	
Paul 1997 [35]	40	4/17 (23.5%)		Urethritis: 4 (10%)	Prostate necrosis: 4 (10%) Proctitis: 4 (10%)
Beyer 1997 [6]	489		7/489 (1.4%)	Prolonged obstructive or irritative symptoms: 21/489 (4.3%)	Chronic pelvic pain: 1 (0.2%) Proctitis: 3 (0.6%)
Nag 1997 [32]			Patient Characteristics		Pulmonary embolization of seeds: 19/107 (17.8%)
Zelefsky 1997 [66]	1078			Chronic genitourinary related complications: 151 (14%)	Chronic GI-related complications including proctitis: 58 (5%)
Stokes 1997 [48]	142		7/142 (4.9%)		Proctitis requiring colostomy: 1 (0.7%)
Hu 1998 [21]	109				Rectal bleeding/ Proctitis: 19/109 (17.4%)
Sharkey 1998 [45]	434	"less than 15%"	"less than 5%" (all had previous TURP)		
Mate 1998 [29]	104			Urethral stricture: 7/104 (6.7%)	Proctitis: 2/104 (1.9%)
Zeitlin 1998 [64]	212	38%	2.8%		Proctitis: 47/212 (22.2%)
Lannon 1993 [25]	180	10%	3.3%	Urethral stricture: 9.4%	Proctitis: 24.4%
Dattoli 1996 [15]	73	23% @ 3 years (actuarial method)	1/73		
Kleinberg 1994 [24]	31	1/18	1/31		Rectal bleeding: actuarial incidence 31%, "persistent" in 5/9 patients

Table 3 (Cont'd) Complications of Brachytherapy: The Evidence

REF.	# Subjects	Genitourinary Complications			Other complications
		Impotence	Incontinence	Other	
Stock 1996 [47]	89	2.5% @ 1 year 6% at 2 years (actuarial method)			
Stromberg 1994 [50]	57	43%	18%	Urethral stricture: 18%	Proctitis: 12%
Wallner 1994 [59]	62	81% @ 3 years	0		
Adolfsson 1994 [1]	37	ND	ND		Proctitis: 6/37
Kaye 1995 [23]	86	73% @ 1 year	13/80	Urethral stricture: 2/80	Proctitis: 8/80
Kaye 1995 [22]	76 (as ref. 23)	75% @ 1 year	13/76	Urethral stricture: 2/76	Proctitis: 7/76
Nag 1995 [31]	32	ND	19%		Pulmonary migration of seeds: 6/30
Weyrich 1993 [62]	132	4%	1.6%		
Wallner 1997 [57]	19 (all had prior TURP)	0	6% @ 3 years (actuarial method)		
Glajchen 1996 [17]	73				Malpositioned seeds on CT scan: 10/73
Charyulu 1979 [9]	32		2/32		
Stromberg 1995 [51]	33		9%		
Chaikin 1996 [8]	27	45% @ 18 months			All patients reporting potency felt that erection quality had decreased after treatment

Table 3 (Cont'd) Complications of Brachytherapy: The Evidence

REF.	# Subjects	Genitourinary Complications			Other complications
		Impotence	Incontinence	Other	
Stock 1996 [46]	97	21% @ 2 years (actuarial method)	0	Major outlet obstruction requiring TURP: 2/97	Grade 2 proctitis: 1/97
D'Addessi 1995 [12]	63	2/63	0	Flow obstruction requiring TURP: 4/63	Proctitis: 5/63
Wallner 1996 [58]	92	14% @ 3 years	3/8 requiring TURP for outlet obstruction	TURP: 8/92	Rectal ulceration: 5/92, (risk 10% pre-1991, 2% thereafter)
Stone 1995 [49]	71	6%	0	Urinary retention: 4/71	Grade 2 proctitis: 3/71

Abbreviations:

TURP: Transurethral resection of the prostate
ND: No data

REFERENCES

1. Adolfsson J, Brehmer M, Naslund E, Johansson L, Ekman P, Andersson L. Iodine-125 brachytherapy for clinically localized prostate cancer: a 5-year follow-up of outcome and complications. Eur Urol 1994; 26:207-11.

2. Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR). Brachytherapy for treatment of prostate cancer. Technote TN13. Edmonton: AHFMR; November, 1997.

3. Arterbery VE, Frazier A, Dalmia P, Siefer J, Lutz M, Porter A. Quality of life after permanent prostate implant. Semin Surg Oncol 1997; 13(6):461-4.

4. Arterbery VE, Wallner K, Roy J, Fuks Z. Short-term morbidity from CT-planned transperineal I-125 prostate implants. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;25:661-7.

5. Barry MJ, Fowler FJ Jr., Bin L, Oesterling JE. A nationwide survey of practicing urologists: current management of benign prostatic hyperplasia and clinically localized prostate cancer. J Urol 1997; 158: 488-92.

6. Beyer DC, Priestley JB. Biochemical disease-free survival following ^{125}I prostate implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37:559-63.

7. Blasko JC, Wallner K, Grimm PD, Ragde H. Prostate specific antigen based disease control following ultrasound guided ^{125}iodine implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. J Urol 1995;154:1096-9.

8. Chaikin DC, Broderick GA, Malloy TR, Malkowicz SB, Whittington R, Wein AJ. Erectile dysfunction following minimally invasive treatments for prostate cancer. Urology 1996;48:100-4.

9. Charyulu K, Block N, Sudarsanam A. Preoperative extended field radiation with I-125 seed implant in prostatic cancer: a preliminary report of a randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979; 5:1957-61.

10. Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec (CETS). Screening for cancer of the prostate: an evaluation of benefits, unwanted health effects and costs. Montreal: CETS, 1995. xx-90 p.

11. Critz FA, Levinson AK, Williams WH, et al. Prostate-specific antigen nadir: the optimum level after irradiation for prostate cancer. J Clin Oncol 1996;14:2893-900.

12. D'Addessi A, Racioppi M, Giustacchini M, Alcini A, Alcini E. ^{125}I seeds implantation plus pelvic lymphadenectomy in the management of localized prostate cancer. Minerva Urol Nefrol 1995;47:105-11.

13. D'Amico AV, Coleman CN. Role of interstitial radiotherapy in the management of clinically organ-confined prostate cancer: the jury is still out. J Clin Oncol 1996;14(1):304-15.

14. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz B, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external

beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998;280:969-74.

15. Dattoli M, Wallner K, Sorace R, Koval J, Cash J, Acosta R, et al. ^{103}Pd brachytherapy and external beam irradiation for clinically localized, high-risk prostatic carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35:875-9.

16. ECRI. Advances expand radiation therapy options for prostate cancer patients. Health Technology Trends, November 1998.

17. Glajchen N, Shapiro RS, Stock RG, Stone NN, Ramos R. CT findings after laparoscopic pelvic node dissection and transperineal radioactive seed implantation for prostatic carcinoma. AJR Am J Roentgenol 1996;166: 1165-8.

18. Grimm PD, Blasko JC, Ragde H, Sylvester J, Clarke D. Does brachytherapy have a role in the treatment of prostate cancer? Hemat/ Oncol Clin N Am 1996;10(3):653-73.

19. Hochstetler JA, Kreder KJ, Brown CK, Loening SA. Survival of patients with localized prostate cancer treated with percutaneous transperineal placement of radioactive gold seeds: stages A2, B, and C. Prostate 1995: 26:316-24.

20. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Strover I. Transperineal percutaneous iodine-125 seed implantation in prostate cancer guided by transrectal ultrasonography. J Urol 1983; 130:283-6.

21. Hu K, Wallner K. Clinical course of rectal bleeding following I-125 prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41:263-5.

22. Kaye KW, Olson DJ, Payne JT. Detailed preliminary analysis of ^{125}iodine implantation for localized prostate cancer using percutaneous approach. J Urol 1995;153:1020-5.

23. Kaye KW, Olson DJ, Payne JT. Percutaneous iodine-125 seed implantation for carcinoma of the prostate. Aust NZ J Surg 1995;65:658-63.

24. Kleinberg L, Wallner K, Roy J, Zelefsky M, Artebery E, Fuks Z, Harrison L. Treatment-related symptoms during the first year following transperineal ^{125}I prostate implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 28:985-90.

25. Lannon SG, El-Araby AA, Joseph PK, Eastwood BJ, Awas SA. Long-term results of combined interstitial gold seed implantation plus external beam irradiation in localized carcinoma of the prostate. Br J Urology 1993;72:782-91.

26. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore, Jr, WF. The effects of local and regional treatment on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;28:7-16.

27. Litwin MS, Hays RD, Fink A, Ganz PA, Leake B, Leach GE, Brooks RH. Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer. JAMA 1995;273(2):129-35.

28. Loening SA, Turner JW. Use of percutaneous transperineal ^{198}Au seeds to treat recurrent prostate adenocarci-

noma after failure of definitive radiotherapy. Prostate 1993;23: 283-90.

29. Mate TP, Gottesman JE, Hatton J, Gribble M, Hollebeke LV. High dose-rate after loading ^{192}iridium prostate brachytherapy: feasibility report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:525-33.

30. Meyer F, Moore L, Bairati I, Fradet Y. Downward trend in prostate cancer mortality in Quebec and Canada. J Urol 1999; 161(4):1189-91.

31. Nag S, Scaperoth DD, Badalament R, et al. Transperineal palladium 103 prostate brachytherapy: analysis of morbidity and seed migration. Urology 1995; 45:87-92.

32. Nag S, Vivekanandam S, Martinez-Monge R. Pulmonary embolization of permanently implanted radioactive palladium-103 seeds for carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39:667-70.

33. National Cancer Institute of Canada (NCIH). Canadian Cancer Statistics 1999. Toronto: NCIH, 1999.

34. Pasteu D, Degrais P. The radium treatment of cancer of the prostate. J Urol (Paris) 1913;4:341-66.

35. Paul R, Hofmann R, Schwarzer JU, Stepan R, Feldmann HJ, Kneschaurek P, et al. Iridium 192 high-dose-rate brachytherapy - a useful alternative therapy for localized prostate cancer? World J Urol 1997;15:252-6.

36. Polascik TJ, Pound CR, DeWeese TL, Walsh PC. Comparison of radical prostatectomy and iodine 125 interstitial radiotherapy for the treatment of clinically localized prostate cancer: a 7-year biochemical (PSA) progression analysis. Urology 1998;51:884-90.

37. Porter AT, Blasko JC, Grimm PD, Reddy SM, Ragde H. Brachytherapy for prostate cancer. Ca Cancer J Clin 1995;45(3):165-78.

38. Prestidge BR, Hoak DC, Grimm PD, Ragde H, Cavanagh W, Blasko JC. Posttreatment biopsy results following interstitial brachytherapy in early-stage prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:31-9.

39. Prestidge BR, Prete JJ, Buchholz TA, Friedland JL, Stock RG, Grimm PD, Bice WS. A survey of current clinical practice of permanent prostate brachytherapy in the United States. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 40:461-5.

40. Prete JJ, Prestidge BR, Bice WS, Friedland JL, Stock RG, Grimm PD. A survey of physics and dosimetry practice of permanent prostate brachytherapy in the United States. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 40:1001-5.

41. Ragde H, Blasko JC, GM, Sylvester J, Hoak DC, Cavanaugh W, Landin K. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: results at 7- and 8-year follow-up. Semin Surg Oncol 1997;13(6):438-43.

42. Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, Kenny GM, Sylvester JE, Hoak DC. Interstitial Iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma. Cancer 1997; 80:442-53.

43. Ramos CG, Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Catalona WJ. Retrospective comparison of radical retropubic prostatectomy and ^{125}iodine brachytherapy for localized prostate cancer. J Urol 1999; 161(4): 1212-5.

44. Roeleveld TA, Horenblas S, Moonen LM, De Velde A, Meinhardi W, Bartelink H. [Internal radiotherapy in prostatic carcinoma: disappointing long-term results of retropubic Iodine-125 implantation]. Ned Tijdschr Geneeskd 1996; 140: 1855-9.

45. Sharkey J, Chovnick SD, Behar RJ, Perez R, Ortheguy J, Solc Z, et al. Outpatient ultrasound-guided palladium 103 brachytherapy for localized adenocarcinoma of the prostate: a preliminary report of 434 patients. Urology 1998;15:796-803.

46. Stock RG, Stone NN, DeWyngaert JK, et al. Prostate specific antigen findings and biopsy results following interactive ultrasound guided transperineal brachytherapy for early stage prostate carcinoma. Cancer 1996;77: 2386-92.

47. Stock RG, Stone NN, Iannuzzi C. Sexual potency following interactive ultrasound-guided brachytherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;35: 267-72.

48. Stokes SH, Real JD, Adams PW, Clements JC, Wuertzer S, Kan W. Transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation for organ-confined carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37:337-41.

49. Stone NN, Stock RG. Brachytherapy for prostate cancer: real-time three-dimensional interactive seed implantation. Tech Urol 1995;4:72-80.

50. Stromberg J, Martinez A, Benson R, Garton G, Diokno A, Gonzalez J, et al. Improved local control and survival for surgically staged patients with locally advanced prostate cancer treated with up-front low dose rate iridium-192 prostate implantation and external beam irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 28:67-75.

51. Stromberg J, Martinez A, Gonzalez J, Edmundson G, Ohanian N, Vicini F, et al. Ultrasound-guided high dose rate conformal brachytherapy boost in prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;33:161-71.

52. Talcott JA, Ricker P, Propert KJ, Clark JA, Wishnow KI, Loughlin KR et al. Patient-reported impotence and incontinence after nerve-sparing radical prostatectomy. J Natl Cancer Inst 1997;89:1117-23.

53. Vicini FA, Horwitz EM, Gonzalez J, Martinez AA. Treatment options for localized prostate cancer based on pretreatment serum prostate specific antigen levels. J Urol 1997;158:319-25.

54. Vicini FA, Horwitz EM, Kini VR, Stromberg JS, Martinez AA. Radiotherapy options for localized prostate cancer based upon pretreatment serum prostate-specific antigen levels and biochemical control: a comprehensive review of the literature. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40:1101-10.

55. Vijverberg PLM, Blank LECM, Dabhoiwala NF, De Reijke TM, Koedooder C, Hart AAM, et al. Analysis of biopsy findings and im-

plant quality following ultrasonically-guided ^{125}I implantation for localised prostate carcinoma. Br J Urology 1993;72:470-7.

56. Wagner TT 3rd, Bahnson RR. Charge and length of stay analysis for radical prostatectomy and brachytherapy. J Urol 1999;161(4): 1216-8.

57. Wallner K, Lee H, Wasserman S, Dattoli M. Low risk of urinary incontinence following prostate brahytherapy in patients with a prior transurethral prostate resection. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37:565-9.

58. Wallner K, Roy J, Harrison L. Tumor control and morbidity following transperineal iodine 125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. J Clin Oncol 1996;14:449-53.

59. Wallner K, Roy J, Zelefsky M, Fuks Z, Harrison L. Short-term freedom from disease progression after I-125 prostate implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30:405-9.

60. Warde P, Catton C, Gospodarowicz MK. Prostate cancer: 7. Radiation therapy for localized disease. CMAJ 1998;159:1381-8.

61. Wasson JH, Cushman CC, Bruskewitz RC, Littenberg B, Mulky, Jr, AG, Wennberg JE, et al. A structured literature review of treatment for localized prostate cancer. Arch Fam Med 1993;2:487-93.

62. Weyrich TP, Kandzari SJ, Jain PR. Iodine 125 seed implants for prostatic carcinoma. Urology 1993; 41:122-6.

63. Whitmore WF, Hilaris B,: Grabstald H. Retropubic implantation of iodine-125 in the treatment of prostatic cancer. J Urol 1972; 108: 918-20.

64. Zeitlin SI, Sherman J, Raboy A, Leidermann G, Albert P. High dose combination radiotherapy for the treatment of localized prostate cancer. J Urol 1998;160:91-6.

65. Zelefsky MJ, Leibel SA, Wallner KE, Whitmore WF, Fuks Z. Significance of normal serum prostate-specific antigen in the follow-up period after definitive radiation therapy for prostatic cancer. J Clin Oncol 1995;13:459-63.

66. Zelefsky MJ, Whitmore WF. Long-term results of retropubic permanent ^{125}iodine implantation of the prostate for clinically localized prostatic cancer. J Urol 1997; 158:23-30.